Aus dem Medizinischen Strahleninstitut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold

VERHALTEN DER LAKTATDEHYDROGENASE LDH, IHRER ISOENZYME UND ANDERER HÄMOLYSEZEICHEN BEI HÄMOLYTISCHEN ANÄMIEN. VERGLEICH MIT ERYTHROKINETISCHEN BEFUNDEN (^{51}Cr ^{59}Fe)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Susanne Therese Strauß
aus
Pöttmes

1978

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold

VERHALTEN DER LAKTATDEHYDROGENASE LDH, IHRER ISOENZYME UND ANDERER HÄMOLYSEZEICHEN BEI HÄMOLYTISCHEN ANÄMIEN. VERGLEICH MIT ERYTHROKINETISCHEN BEFUNDEN (^{51}Cr ^{59}Fe)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Susanne Therese Strauß
aus
Pöttmes

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: *Professor Dr. H.-E. Hoffmeister*

Berichterstatter: *Professor Dr. W.Frommhold*

Fotodruck H. Resch · Georgstraße 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. Einleitung Seite 1

2. Physiologie und Pathophysiologie des normalen und gesteigerten Erythrozytenabbaus 5

2.1. Reifung und Enzymausstattung des Erythrozyten 5
2.2. Lebensdauer und Alterung des Erythrozyten 5
2.3. Abbaumechanismen und Abbauorte 7

3. Hämolysezeichen 9

3.1. Allgemeine Symptomatologie 9
3.2. Hämolysezeichen im engeren Sinne 9
3.2.1. Serumbilirubin 9
3.2.2. Urobilin und Urobilinogen im Urin 9
3.2.3. Serumeisen 1o
3.2.4. Haptoglobin 1o
3.2.5. Hämopexin 1o
3.2.6. Methämalbumin 1o
3.2.7. Hämoglobinämie 1o
3.2.8. Hämoglobinurie 11
3.2.9. Laktatdehydrogenase (LDH) und Isoenzyme 11
3.3. Kompensationszeichen 13
3.3.1. Erythropoese 13
3.3.2. Retikulozyten 13

4. Erythrokinetik 15

4.1. Erythrozytenlebensdauer und -abbauort (^{51}Cr) 15
4.2. Erythrozytenneubildung, Ferrokinetik (^{59}Fe) 16

5. Untersuchte Patienten, Methoden und Normwerte 17

5.1. Patienten 17
5.2. Methoden und Normwerte 18
5.3. Ordnungsprinzip der Ergebnistabellen 22

6. Ergebnisse 23

7. Diskussion 28

7.1. Wertigkeit der verschiedenen Hämolysezeichen 28
7.1.1. Scheinbare halbe Erythrozytenlebensdauer T 1/2 51Cr 29
7.1.2. Hämolysezeichen 29
7.1.3. Kompensationszeichen 3o
7.1.4. Zusammenfassung und Vergleich mit der Literatur 31

7.2. Besonderheiten des LDH- bzw. LDH-Isoenzym-Systems 38
7.2.1. Unterschiede zwischen den Fällen mit Isoenzymmuster 8 u.9: allgemeine Hämolyseparameter 38
7.2.2. Unterschiede zwischen den Fällen mit Isoenzymmuster 8 u.9: Hämolysetyp bei den Körperoberflächenmessungen 44

8. Schlussfolgerung und Zusammenfassung 49

9. Anhang: Ergebnisdokumentation 53
9.1. Tabelle 4 53
9.2. Abbildung 1 bis 16 64

10. Literaturverzeichnis 81

1. Einleitung

Definition und Aufgabenstellung

Die Schlüsselwörter LDH, Isoenzyme der LDH, Hämolyseparameter und Erythrokinetik werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert. Hier sollen zunächst die Begriffe "Anämie" und "hämolytische Anämie" umrissen werden.

BEGEMANN (5) definiert: "Als Anämie bezeichnet man die Verminderung von roten Blutkörperchen, Hämoglobin und Hämatokrit pro Volumeneinheit Blut unter die Norm."

Unter verschiedenen, alle nie ganz befriedigenden Einteilungsprinzipien des Sammelbegriffs "Anämie" wird der ätiologischen Klassifizierung durch WINTROBE (91) gefolgt: Anämie kann entstehen durch:

1. Blutverlust
2. Verstärkten Abbau von Erythrozyten
3. Verminderte Neubildung von Erythrozyten
4. Fehlerhaft gebildete Erythrozyten.

Ohne im einzelnen auf die Punkte 1., 3. und 4. dieser Einteilung einzugehen, sei anhand eines Beispiels von BEGEMANN (5) auf die Schwierigkeiten der Klassifizierung von Anämieformen hingewiesen: perniziöser Anämie, Thalassämie und Sichelzellanämie liegen fehlerhaft gebildete Erythrozyten zugrunde, die quantitativ ungenügend gebildet werden und aufgrund ihres qualitativen Defektes eine verkürzte Überlebenszeit haben.

Die Umschreibung des Begriffs "hämolytische Anämie" ist zunächst einfach, als jeder ihrer verschiedenen Formen einheitlich eine Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer zugrunde liegt (5). Die Schwierigkeit einer exakteren Begriffsbestimmung ergibt sich aus diesen Ansätzen: der eine wurde beispielhaft schon genannt (5), es gibt Störungen der Hämatopoese, denen eine verkürzte Lebenserwartung der Erythrozyten inhärent ist; wegen der pathogenetisch vordergründigen Erythropoesestörung wird man deshalb z.B. die perniziöse Anämie nicht primär unter den hämolytischen Anämien einordnen (91). Im erweiterten Sinne gibt es kaum eine schwerere Erkrankung, die nicht mit einer verkürzten Lebensdauer der roten Blutkörperchen während der Erkrankung des Betroffenen einherginge. BÖTTNER und SCHLEGEL (12) haben dazu viele Befunde beigetragen, die von BOCK (9) so kommentiert werden: "Dieses Zeichen (der verkürzten Überlebenszeit roter Blutkörperchen) charakterisiert das Kranksein ähnlich allgemein wie Fieber oder BSG." Schliesslich kann der Ausdruck "hämolytische Anämie" insofern unzutreffend sein, als Hämolyse nicht immer zu einer Anämie führen muss; der verstärkte Abbau von roten Blutkörperchen kann durch ihre kompensatorische Mehrbildung aufgehoben

werden (17, 2o). Nach allgemeiner Übereinkunft (5, 2o, 91) spricht man in solchen Fällen von einer "kompensierten hämolytischen Anämie" oder besser von einer "kompensierten gesteigerten Hämolyse" (5).

So werden im folgenden unter hämolytischen Erkrankungen solche verstanden, die als kompensierte oder dekompensierte hämolytische Anämie auftreten und nach dem Einteilungsprinzip der hämolytischen Anämien von GEHRMANN (3o) (Tabelle 1) rubriziert werden können.

Einige Fälle gehören der Gruppe der symptomatischen Anämien an, bei denen Lebenszeitverkürzungen der Erythrozyten bekannt sind (z.B. bei Tumor- und Infektanämie) (91).

Hämolyse kann durch bestimmte Hämolysezeichen erfasst werden (Vergleiche folgende Kapitel). Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich eines besonderen Hämolyseparameters, der LDH-Isoenzyme mit anderen Hämolysezeichen und insbesondere mit der mittels Radiochrom bestimmten Erythrozytenlebensdauer. Die hier ausgewerteten Untersuchungen waren 1965-197o an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen[+] durchgeführt worden.

[+] Bestimmung der LDH-Isoenzyme: Priv.Doz.Dr.Ch.Fröhlich
Bestimmung der Erythrozytenüberlebenszeit mit 51 Cr: Dr.M.Krebs, Dr.P.Gelinsky (alle früher Medizinische Universitätsklinik Tüb., ehemaliger Direktor: Prof.Dr.Dr.hc.HE.Bock).
Die Untersuchungen sowohl der LDH-Isoenzyme als auch der Erythrozytenüberlebenszeit waren mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt worden.

Tabelle 1: Einteilung der hämolytischen Anämien (nach GEHRMANN, 3o).

I. INTRAERYTHROZYTÄR BEDINGTE FORMEN

1. *Hereditäre Sphärozytose*
2. *Atypische (hereditäre)Sphärozytose*
3. *Hereditäre Elliptozytose*
4. *Hereditäre nichtsphärozytische hämolytische Anämien*
   - *a) Störungen des EMBDEN-MEYERHOF-Zyklus*
   - *b) Störungen des Pentose-Monophosphat-Zyklus*
   - *c) Störungen der ATP spaltenden Reaktionen*
5. *Hereditäre Stomatozytose*
6. *Thalassämie und Thalassämiesyndrome*
   - *a) alpha-, beta- und delta-Thalassämie*
   - *b) Hämoglobin BARTS*
   - *c) Hämoglobin H*
   - *d) Hämoglobin Lepore*
7. *Hämoglobinopathien*
   - *a) Sichelzellanämie*
   - *b) Hämoglobin-S-Varianten*
   - *c) Hämoglobin-C-Krankheit*
   - *d) Hämoglobin-E-Krankheit*
   - *e) Hämoglobin-D-Krankheit*
8. *Hereditäre HEINZ-Körper-Anämie*
9. *Hereditäre Akanthozytose*

II. EXTRAERYTHROZYTÄR BEDINGTE FORMEN

A. Erworbene hämolytische Anämien mit Antikörpernachweis

1. *Hämolyse durch Isoantikörper*
   - *a) Transfusionshämolyse durch Anti-A und Anti-B*
   - *b) Transfusionshämolyse durch Untergruppenfaktoren (Anti-Rh, Anti-Kell u.A.)*
   - *c) Morbus haemolyticus neonatorum*
2. *Hämolyse durch Autoantikörper*
   - *a) Paroxysmale Kältehämoglobinurie*
     chronische Variante syphilitischer Genese
     chronische Variante nichtsyphilitischer Genese
     akute, passagere Variante nichtsyphilitischer Genese
   - *b) Paroxysmale Kälteagglutininkrankheit*
     chronisch idiopathische Variante
     chronisch symptomatische Variante
     akute, passagere, symptomatische Variante
   - *c) Hämolytische Anämie durch Wärmeautoantikörper*
     chronisch idiopathische Variante
     chronisch symptomatische Variante
     akute, passagere, symptomatische Variante

B. Erworbene hämolytische Anämien ohne Antikörpernachweis
1. Physikalische Noxen
2. Thermische Noxen
3. Mechanische Noxen
4. Chemisch-toxische Noxen
5. Infektiöse Noxen
6. Tierische Gifte
7. Maligne oder benigne Erkrankungen

III. KOMBINATION VON INTRA- UND EXTRAERYTHROZYTÄRER FORM (HÄMOLYTISCHE MISCHFORMEN)

1. Drogenhämolytische Anämien
a) auf immunologischer Basis
(dosisunabhängig; dosisabhängig)
b) auf enzymopenischer Basis
(hereditärer Mangel an G-6-PD; hereditäre nicht-sphärozytische hämolytische Anämien)
c) auf hämoglobinopathischer Basis
(Hämoglobin H; Hämoglobin Zürich)
2. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

2. Physiologie und Pathophysiologie des normalen und gesteigerten Erythrozytenabbaus

2.1. Reifung und Enzymausstattung des Erythrozyten

Über Proerythroblast, Erythroblast und Normoblast reift die Erythrozytenvorstufe an ihrer Blutbildungsstätte - üblicherweise dem roten Knochenmark - zum bereits kernlosen, aber noch der Hämoglobinsynthese befähigten (4o) Retikulozyten, der sich teils innerhalb des Knochenmarks, teils im peripheren Blut zum reifen Erythrozyten weiter entwickelt (FINCH, 22; ROHR, 75). Die mittlere Transitzeit durch das Knochenmark vom Erythrozytenvorläufer bis zum ausgereiften roten Blutkörperchen beträgt etwa 3,4 Tage (POLLYCOVE und MORTIMER, 71;BOTHWELL und FINCH, 11).

Der Stoffwechsel des reifen Erythrozyten wird durch Glykolyse aufrecht erhalten, und zwar zu 9o% über den anaeroben EMBDEN-MEYERHOF-Zyklus und zu 1o% über den aeroben Pentose-Monophosphat-Zyklus (RAPOPORT, 74). Für letzteres ist die Glutathionreduktase nötig, die mit ständiger Umwandlung von reduziertem Glutathion (GSH) zu Glutathion (GSSH) die für den Pentose-Monophosphat-Zyklus notwendige ADT bereitstellt (LÖHR, 53). Fermente des Energiestoffwechsels (ATPase) und ein enzymatischer Schutz des Hämoglobins vor der Oxydation zu Methämoglobin (Methämoglobinreduktase) komplettieren die Enzymausstattung des Erythrozyten, die in Tabelle 2 mit den bei spezifischen Enzymdefekten resultierenden Störungen zusammengestellt ist (WALLER, 82).

Die umschliessende Erythrozytenmembran - ihre Schrankenwirkung und Permeabilität, ihre Struktur und Verformbarkeit (Übersichten 21, 3o) - hat ebenso viel Bedeutung für den gesunden und kranken Erythrozyten wie seine Innenausstattung.

2.2. Lebensdauer und Alterung des Erythrozyten

Mit verschiedenen methodischen Ansätzen wurde eine Lebensdauer des normalen Erythrozyten von etwa 12o Tagen gefunden (Übersichten in: 2o, 3o, 31, 91). Der Erythrozyt hat in dieser Zeit eine Wegstrecke von rund 2oo km zurückgelegt (46). Heute wird übereinstimmend angenommen, dass der Aktivitätsverlust der Enzymsysteme, die den für die Integrität des Zellinnern und ihrer Membran wichtigen Stoffwechsel kontrollieren, die Erythrozytenalterung bestimmt und die Erythrozytenlebensdauer determiniert (2o).

Die Alterung umschliesst physikalische, physiko-chemische und chemische Änderungen: Abnahme der energiereichen Phosphate (LÖHR et al., 54), damit gekoppelt Störung der Kationenpumpe, Anstieg des intraerythrozytären Natriumgehalts und Aktivitätsabnahme glykolytischer Enzyme, sowie Anstieg der Methämoglobinkonzentration (WALLER et al., 84); konsekutiv kommt es zu Ände-

rungen in der Zusammensetzung und damit der Form und Verformbarkeit der Zellmembran (21), einhergehend mit einer Verminderung der mechanischen und osmotischen Resistenz. Der Erythrozyt nimmt eine sphärische Konfiguration an, ist weniger verformbar und wird rigide (TEITEL, 81).

Tabelle 2: Enzymausstattung und Enzymdefekte in Erythrozyten (nach WALLER, 82).

ENZYME DER GLYKOLYSE	
Hexokinase	*Fanconi-Anämie, NSHA*
Triose-P-Isomerase	*NSHA, neuromuskuläre Störungen*
2,3-Di-P-Glyzeromutase	*NSHA (z.T. Mesobilifuszinurie)*
2,3-DPG-Phosphatase	*Sphärozytose, zerebrale und muskuläre Störungen*
3-P-Glyzerat-1-Kinase	*NSHA*
ENZYME DER GLUTATHION-REDUKTION UND GLUTATHION-SYNTHESE	
Glukose-6-P-Dehydrogenase	*NSHA (selten), Favismus, medikamenteninduzierte Hämolyse*
6-P-Glukonat-Dehydrogenase	*NSHA (1 Fall)*
Glutathionreduktase	*NSHA, Panzytopenie, spontan und nach Medikamenten*
Glutathion-Synthetase	*NSHA, spontan und nach Medikamenten*
ANDERE ENZYME	
ATPase (Mg^{++}, K^{+} u. Na^{+})	*NSHA, Strophanthinempfindlichkeit*
Methämoglobinreduktase	*Methämoglobinämie(rezessiv vererblich)*
Galaktose-1-P-Uridyltransferase	*Galaktosämie, Oligophrenie*

2.3. Abbaumechanismen und Abbauorte

Der gealterte und funktionsgeminderte Erythrozyt wird aus dem Kreislauf eliminiert. Unter normalen Bedingungen kommt der Phagozytose von roten Blutkörperchen durch RES-Zellen die grösste Bedeutung zu (BESSIS, 7). Dabei wird angenommen (7), dass vom alten Erythrozyten eine Chemotaxis auslösende Substanz abgegeben wird, die den Erythrozyten für die phagozytosebereite Zelle kennzeichnet. Für normal gealterte rote Blutkörperchen können alle Gefässprovinzen des weit verstreuten RES (in Milz, Leber, Knochenmark) Orte des Abbaus werden (GEHRMANN, 27). Dabei steht die Milz an erster Stelle, die Leber hat normalerweise geringe Bedeutung, die erstmals von GEHRMANN (29) nachgewiesene erythroklastische Funktion des Knochenmarks ist vergleichsweise gering, kann aber beim Tier (Kaninchen und Meerschweinchen) im Vordergrund stehen (59). Auch beim Menschen kann das Knochenmark-RES vikariierend am Erythrozytenabbau beteiligt werden, wenn z.B. die Milz nach operativer Entfernung für den Erythrozytenuntergang nicht mehr zur Verfügung steht (3o).

Daraus erhellt auch, dass die Milz keine aktive, sondern rein passive Rolle für die Erythrozytendestruktion spielt. Der lange Kontakt der den intermediären Milzkreislauf langsam passierenden Erythrozyten mit den phagozytosebereiten Zellen der roten Pulpa begünstigt offenbar die lokale Erythroklasie (Übersichten bei STUTTE, 8o; GEHRMANN, 3o und WEBER, 86). Der im langsamen Milzkompartiment vorübergehend stagnierende Erythrozytenpool erlebt den Kontakt mit den Retikulumzellen der roten Pulpa unter ungünstigen metabolischen Bedingungen: Abfall des ATP, Mangel an Glukose, zunehmende Acidose (3o, 52, 55, 8o, 87). Dies kann - vor allem bei Wiederholung durch erneute Milzpassage des gleichen Erythrozyten - die rote Blutzelle durch Summationseffekte irreversibel schädigen (JANDL und ASTER, 45).

Das Einfliessen roter Blutkörperchen in die langsam durchströmten Mantelplexus mit erschwertem Weitertransport von dort in die Sinus und abführenden Venen ist abhängig von der Form bzw. Verformbarkeit der Blutzellen: Die Kugelform und der Mangel an Plastizität (81) begünstigen das Pooling gealterter Erythrozyten, hitzedenaturierter künstlicher Kugelzellen (FISCHER, 23) und natürlicher Kugelzellen bei der hereditären Sphärozytose (CROSBY, 18). Deshalb stellt die hereditäre Sphärozytose mit rein lienaler Erythrozytensequestration die klassische Indikation zur Splenektomie dar (55). Jeder Kranke mit Splenomegalie, welche über eine Vermehrung der Mantelplexus die Kontaktmöglichkeit zwischen Erythrozyten und Retikulumzellen der Pulpa verstärkt, ist potentiell Hämolyse-gefährdet (52, 63).

Neben der Milz kann sich die Leber an einem gesteigerten Erythrozytenabbau beteiligen, bevorzugt bei extraerythrozytär durch Antikörperwirkung bedingter Hämolyse (29, 6o).

Die Erythrozytendestruktion im extravaskulären Raum überwiegt. Daneben ist auch eine intravasale Hämolyse möglich; sie wird bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) beobachtet (29, 46, 9o), bei mechanisch bedingten Hämolysen (z.B. nach Herzklappenersatz, 3o, 65), bei hereditärer nicht-sphärozytärer hämolytischer Anämie (29), bei Transfusionszwischenfällen, medikamentös bedingten Hämolysen und Vergiftungen (83), schliesslich auch bei einem rein lienalen Erythrozytenabbau, wenn es bei hämolytischen Krisen infolge Überschreitens der Hämoglobin-Aufnahmekapazität des RES zur sekundären Hämoglobinämie kommt (13).

3. Hämolysezeichen

3.1. Allgemeine Symptomatologie (5, 2o, 3o, 91)

Hämolytische Anämien können akute, subakute oder chronische Erkrankungsverläufe haben, entsprechend ist das Befinden stark bis gar nicht gestört. Fieber, Schmerzen, Oberbauchkoliken und Schwäche können bestehen und eine Cholangitis vortäuschen. Auffälligstes äusseres Zeichen ist ein möglicher Ikterus ohne Hautjucken. Bei der körperlichen Untersuchung kann eine Splenomegalie unterschiedlichen Grades gefunden werden, die aber nur bei bestimmten Krankheitsbildern obligat ist (z.B. hereditäre Sphärozytose). Bei Hämoglobinurie kann der Urin dunkel verfärbt sein. Manchmal steht der Kompensationsversuch einer stärkeren Anämie im Vordergrund: Herzvergrösserung, Pulsbeschleunigung, Atemnot; manchmal werden Komplikationen der Hämolyse klinisch bestimmend: Anurie oder Gallensteinleiden oder ulcera crures.

Im Blutausstrich können die Erythrozyten in Grösse, Form und Anfärbbarkeit variieren: z.B. Mikrosphärozyten, Ovalozyten, Targetzellen, Sphärozyten, Poikilozytose, Polychromasie, basophile Tüpfelung.

Bei der Aufzählung der speziellen Laboratoriumsbefunde wird üblicherweise unterschieden zwischen den eigentlichen Hämolysezeichen im engeren Sinne und den Parametern der Kompensation.

3.2. Hämolysezeichen im engeren Sinne (5, 2o, 3o, 46, 91)

3.2.1. Serumbilirubin

Unabhängig vom Hämolyseort - intra- oder extravasculär - erfolgt der Katabolismus des freiwerdenden Hämoglobins im retikulohistiozytären System. Die Hämkomponente wird zu Hämatin oxydiert und dieses unter Verlust des Eisenatoms zu Bilirubin reduziert, das in der Leber zum wasserlöslichen Bilirubinglucuronid (direktes - weil direkt reagierendes - Bilirubin) konjugiert wird. Der vor diesem Stoffwechselschritt gelegene Anfall von noch unkonjugiertem, nicht wasserlöslichen Bilirubin (indirektes - weil indirekt reagierendes Bilirubin) führt zu einer messbaren Hyperbilirubinämie, deren Höhe allerdings nicht nur von der Menge des frei gewordenen Hämoglobins bestimmt wird, sondern auch von der Effektivität der Verarbeitung durch die Leber.

3.2.2. Urobilin und Urobilinogen im Urin

Das an Glukuronsäure gekoppelte Bilirubin verlässt die Leber mit der Galle. Durch bakteriellen Einfluss entstehen im Darm Urobiline, die mit dem Stuhl eliminiert werden, teilweise aber auch nach Rückresorption über den enterohepatischen Kreislauf über die Nieren ausgeschieden und im Urin nachweisbar werden.

3.2.3. Serumeisen

Das beim Hämoglobinabbau freigesetzte Eisen fliesst den Eisenpools zu und kann den Serumeisenspiegel erhöhen (11). Zumindest ist bei Hämolyse nie eine Hyposiderinämie zu finden.

3.2.4. Haptoglobin (Hp) (Übersicht: 13)

POLONOVSKI und JAYLE (72) entdeckten 1938 ein Plasmaprotein (alpha-Globulin), das in der Leber synthetisiert wird und in der Blutbahn zirkulierendes Hämoglobin zu einem Hb-Hp-Komplex binden kann. Der Komplex wird mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten aus der Blutbahn eliminiert und vorwiegend in der Leber verstoffwechselt. Eisen wird so vor der Urinexkretion bewahrt. Das zirkulierende Haptoglobin kann 1oo-15o mg Hämoglobin pro 1oo ml Plasma binden. Nach Sättigung ist Haptoglobin im Blut nicht mehr nachweisbar. Zusätzlich anfallendes Hämoglobin kann trotz ständiger Neusynthese an Haptoglobin dann nicht mehr gebunden werden, wenn Hämoglobin im Überschuss vorliegt. Störend überlagern können sich eine Haptoglobin-Minderproduktion bei Lebererkrankungen und eine Haptoglobin-Mehrbildung bei entzündlichen und proliferativen Prozessen (47).

3.2.5. Hämopexin (Übersicht: 13, 14)

Bei Abnahme der Haptoglobinkonzentration und noch vorhandenem Hämoglobin wird ein Teil des Hämoglobins oxydiert, wobei Hämatin entsteht, das von einem anderen Serumprotein gebunden wird. Es handelt sich um das elektrophoretisch im Bereich der beta-Globuline wandernde Hämopexin. Eine Erniedrigung des Serumhämopexinspiegels erfolgt in der Regel erst, wenn die Haptoglobinkonzentration stark vermindert ist. Ein völliger Aufbrauch des Hämopexins bei Hämolyse wurde bisher nie beobachtet. Wie beim Haptoglobin stören eine verminderte Bildung bei Leberparenchymschäden und eine Synthesesteigerung bei entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen. Die Hämopexin-Bestimmung stand bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit noch nicht zur Verfügung.

3.2.6. Methämalbumin

Hämatin wird auch von Albumin zu Methämalbumin gebunden. Der Komplex wird wie die Hämatin-Hämopexin-Bindung in der Leber metabolisiert.

3.2.7. Hämoglobinämie

Normalerweise wird täglich 1% des zirkulierenden Hämoglobins erneuert, das sind etwa täglich 6-7 g (28). Mit empfindlichen Methoden wurde der normale Hämoglobinspiegel im Plasma mit o,3 mg% bestimmt. Daraus wurde berechnet, dass nur 1/6 des täglichen Hämoglobinumsatzes, etwa 1 g, intravasal aus Erythrozyten frei wird (35). Die bei Hämolyse verfügbaren Eiweisspuffer im Blut besitzen eine grosse Kapazität zum Abfangen auch grösse-

rer Hämoglobinmengen. Deshalb wird freies Hämoglobin erst bei Verbrauch aller protektiven Proteine im Serum messbar und bedeutet meist das Vorliegen einer schweren hämolytischen Krise (13).

3.2.8. Hämoglobinurie

Das ungebundene Hämoglobin wird glomerulär filtriert aber proximal-tubulär rückresorbiert. Erst bei Erschöpfung der Resorptionsfähigkeit der Tubuluszellen und entsprechend hoher und anhaltender Anflutung freien Hämoglobins erfolgt der renale Verlust. Eisen aus den Tubuluszellen kann vor erfolgter Wiederverwertung mit abgeschilferten Zellen in den Urin gelangen: Hämosiderinurie.

3.2.9. Laktatdehydrogenase (LDH) und Isoenzyme (25, 57)

Unter den aus dem hämolysierten Erythrozyten heraus diffundierenden Enzymen hat die Laktatdehydrogenase LDH für den Hämolysenachweis besondere Bedeutung erlangt.Die LDH ist ein Pyridincoferment, das als organunspezifisches Enzym die Reaktion von Pyruvat in L-Laktat katalysiert (57).

Es sind Isoenzyme der LDH nachgewiesen worden. Unter Isoenzym versteht man verschiedenartig zusammengesetzte Moleküle, welche die gleiche Reaktion katalysieren. Bei der menschlichen LDH sind 5 Isoenzyme bekannt (88), wobei dasjenige mit der elektrophoretisch schnellsten Wanderung zur Anode als Fraktion 1 bezeichnet wird (57). Die LDH-1 und LDH-5 sind genetisch determiniert. Ihre 4 Polypeptidketten sind jeweils identisch (Monomere); nach den Organen, deren Isoenzymmuster durch diese Monomere besonders charakterisiert sind, werden sie H-(von heart) bzw. M-(von muscle, gemeint ist Skelettmuskel) -Monomer genannt: LDH-1 = HHHH, LDH-5 = MMMM. Die drei anderen Isoenzyme LDH-2 (HHHM), LDH-3 (HHMM) und LDH-4 (HMMM) sind Hybridformen (MARKERT, 56; weitere Literatur in den Übersichten von McNAIR, 57 und FRÖHLICH, 25).

Die Synthese der Monomere wird von zwei verschiedenen Genorten gesteuert (16), offensichtlich in Abhängigkeit vom Substratangebot der Zelle. Isoenzyme unterscheiden sich hinsichtlich ihrer biochemischen Charakteristika. Die LDH-Isoenzymfraktion 1 herrscht dort vor, wo unter den Bedingungen eines aeroben Stoffwechsels ein Überschuss an Pyruvat über den Zitronensäurezyklus abgebaut wird; die LDH-Isoenzymfraktion 5 wird dort benötigt, wo unter relativ anaeroben Verhältnissen Laktat in der Gegenwart von Pyruvat verstoffwechselt wird (Übersicht: 57).

Das LDH-Isoenzymmuster der verschiedenen Organe ist in Tabelle 3 (nach 25, 57, 69) aufgeführt:

Gewebe	LDH-Isoenzym
Skelettmuskel	5
Leber	5
Lunge	4-1-2
Pankreas	3-1
Niere	3-2-1
Herzmuskel	2-1
junge Erythrozyten	4-5
reife Erythrozyten	2-1
Plasma	3-2-1

Tabelle 3: LDH-Isoenzymmuster in verschiedenen Geweben (25, 57, 69).

Die Tabelle zeigt, dass verschiedene Zelltypen das gleiche Isoenzymmuster aufweisen können. So sind Serumanstiege von Gesamt-LDH und Iso-LDH-1 bzw. LDH-2 bei intravasaler Hämolyse und Herzinfarkt nicht unterscheidbar (38); auch können die Muster von hämolytischer Anämie und Nierenerkrankungen mit Nekrose (Niereninfarkt) interferieren (57, 69).

Bei hämatologischen Erkrankungen (34) finden sich markante Anstiege der Gesamt-LDH bei perniziöser Anämie (1o) und sekundär-megaloblastischer Anämie (1o) durch intramedulläre Zerstörung von Erythrozytenvorstufen (ineffektive Erythropoese). Bei hämolytischen Anämien steigt der LDH-Spiegel in Abhängigkeit von ihrem Dekompensationsgrad (3o, 34), bzw. dem Anteil an intravasaler Hämolyse, in dem Sinne, dass rein intravasale Erythrozytenzerstörungen mit den höchsten LDH-Werten einhergehen (3o, 79), eindrucksvoll belegt bei mechanischen Hämolysen infolge Herzklappenersatz (65), wobei zwischen dem Grad der Erythrozytenlebensdauerverkürzung und dem Ausmass des LDH-Anstiegs eine strenge Korrelation besteht (64).

Zwei Besonderheiten der LDH-Isoenzyme sind bemerkenswert. Zum einen werden die einzelnen Fraktionen unterschiedlich schnell aus der Blutbahn eliminiert (25, 79): Fraktion 4 und 5 wesentlich schneller (T 1/2 8-1o Stunden, 3) als Fraktion 1 und 2 (T 1/2 48-113 Stunden, 3). Zum anderen haben BOCK und Mitarbeiter (1o) nachgewiesen, dass bei der Vitamin-B12-Behandlung der perniziösen bzw. sekundär-megaloblastären Anämie eine Hämolyse-typische Erhöhung der LDH-Isoenzymfraktionen 1 und 2 die Normalisierung der Gesamt-LDH-Aktivität im Serum um mehrere Wochen überdauern kann.

3.3. Kompensationszeichen (5, 2o, 3o, 46, 85, 91)

3.3.1. Erythropoese

Das rote Knochenmark als Blutbildungsstätte wird bei Hämolyse über das in der Niere gebildete Erythropoetin zur Erythrozytenneubildung stimuliert, es hyperplasiert. Zusätzlich zur Ausdehnung des roten Marks in den Bereich des gelben Fettmarks kommt es zu einer Verschiebung innerhalb des Myelogramms mit Zunahme der erythropoetischen auf Kosten der granulopoetischen Vorstufen (75). Normalerweise entfallen 2o-25 rote auf 1oo weisse Vorstufen (8). Dieses Verhältnis R/W = 2o-25/1oo kann sich bei dem Nachschubbedarf einer Hämolyse umkehren. Die obere Grenze der Steigerungsmöglichkeit für die Produktion von Erythrozyten und Hämoglobin liegt bei dem sechs- bis achtfachen der Norm (CROSBY und AKEROYD, 19). Das bedeutet, dass täglich bis o,6 g Hämoglobin/kg Körpergewicht oder bis 42 g Hämoglobin bei einem 7o kg schweren Menschen gebildet werden (2o).

Bei länger anhaltendem Stimulus für eine gesteigerte Erythropoese sind Komplikationen möglich, die die Auswurffraktion an neu gebildeten Erythrozyten verkleinern: megaloblastäre Reaktion durch Folsäuremangel und aplastische Krise (5). Auch eine vorbestehende Krankheit, etwa eine Niereninsuffizienz (9) oder ein entzündlich-rheumatisches Leiden (Übersicht: 31) können durch ihre besondere Krankheitskonstellation mit eingeschränkter Erythropoeseleistung die Situation im Knochenmark so verändern, dass der eigentliche Bedarf an neuen roten Blutkörperchen dem Sternalpunktat nicht mehr ablesbar ist.

Hoher Bedarf an Erythrozyten als Ersatz bei Hämolyse kann auch zur erythropoetischen Metaplasie in Leber und Milz führen (5), vor allem, wenn die Knochenmarkstätigkeit selbst eingeschränkt ist, wie bei der Osteomyelosklerose (Übersicht: 32, 76).

3.3.2. Retikulozyten

Der mit Brillantkresylblau färberisch darstellbare Rest an Ribonukleinsäure RNS in jungen Erythrozyten macht die gerade vom Knochenmark in die Blutbahn entlassenen roten Blutkörperchen erkennbar, normalerweise sind es 7-15 %o (o,7-1,5 %) (5, 27). Bei überstürzter Ausreifung und Ausschleusung können auch Normoblasten in das periphere Blut geraten (5, 78). Der Zuwachs an jungen Erythrozyten im Blut bedingt Poly- und Anisochromasie im Hinblick auf ihr färberisches Verhalten und Anisozytose dadurch, weil sie grösser sind als reife Erythrozyten; schwere chronische Hämolysen können zum Bild einer makrozytären Anämie führen (46).

Die Retikulozytose kann bei massiver Hämolyse 9oo %o erreichen (5). Bei guter Korrelation zur Schwere der Hämolyse gilt die Retikulozytenzählung schon lange als der verlässlichste Indikator einer Hämolyse (3o). Ihr Wert wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Zahl der Retikulozyten insofern kein strenges Mass der Knochenmarksaktivität darstellt, als die Retikulozyten sehr früh in die Blutbahn geraten können, wo sie entsprechend lange zum Erythrozyten reifen (2o). In einem solchen Fall täuscht die Höhe der Retikulozytose über das wahre Zustandsbild des Knochenmarks (2o, 27).

Ein Missverhältnis zwischen erythropoetischer Hyperplasie und inadäquat niedrigen Retikulozytenzahlen ist das typische Zeichen der ineffektiven Erythropoese (39).

4. Erythrokinetik

Die Doppeltraceruntersuchung (GIBLETT et al., 36) mit Radiochrom und Radioeisen kann gleichzeitig Erythrozytenlebensdauer und Erythrozytenneubildung messen (PRIBILLA, 73).

4.1. Erythrozytenlebensdauer und -abbauort (^{51}Cr) (29, 31, 41)

Nachdem die Differentialagglutinationsmethode von ASHBY (2) lange Zeit gute Resultate brachte (77), ist heute die Anwendung von Radiochrom die Methode der Wahl (41).

Nach Inkubation von Patienten-eigenen Erythrozyten (für homologe Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer auch Fremderythrozyten) in 51 Cr-Natriumchromat werden nach Reinjektion Blutproben in ein- bis dreitägigen Intervallen über ein bis drei Wochen gemessen und semilogarithmische Zeit-Aktivitäts-Kurven erstellt. Der Aktivitätswert 24 Stunden nach der Tracerinjektion wird als Ausgangswert t_o 100% gesetzt. Die Zeit nach Erreichen des 50%-Wertes wird abgelesen: scheinbare halbe Erythrozytenlebensdauer, T 1/2 51 Cr. Der Normwert liegt bei 26-32 Tagen. Die Differenz zur wahren halben Erythrozytenlebensdauer von 60 Tagen ergibt sich aus dem zufälligen Absterben einer markierten Erythrozytenpopulation mit unterschiedlichem Lebensalter zum Zeitpunkt der Markierung, aus einem gewissen Verlust von Radiochrom aus den Erythrozyten (Elution von etwa 1% pro Tag, 61) und wahrscheinlich aus einer bevorzugten Markierung älterer Erythrozyten. Dies mindert nicht den Wert der Radiochrommethode für die klinische Routine, schränkt ihren Wert für exakte wissenschaftliche Fragestellungen aber etwas ein (41).

Nach Aktivitätsinkorporation kann in vergleichbarem Rhythmus wie bei den Blutproben die Oberflächenaktivität mit Meßsonden über dem Herzen, der Leber, der Milz und dem Kreuzbein (Knochenmark) abgeleitet und in Form von Zeit-Aktivitäts-Kurven dargestellt werden (29, 41, 43, 44, 48, 73). Aus den Originalkurven, der Berechnung der sogenannten Überschussimpulse über Milz oder Leber (43) und dem sogenannten Milz-Leber-Quotienten (48) können Hinweise auf den bevorzugten Abbauort der Erythrozyten gewonnen werden.

Mit der Radiochrommethode können mittels des Verdünnungsprinzips und unter Benutzung des Hämatokrits gleichzeitig die Blutvolumina Gesamtblutvolumen, Plasma- und Erythrozytenvolumen ermittelt werden (41).

4.2. Erythrozytenneubildung, Ferrokinetik (^{59}Fe)
(11, 31, 41, 7o, 73)

Das radioaktive Eisenisotop ^{59}Fe markiert die Wege des Eisenstoffwechsels, wobei die orale Gabe (Eisenabsorption) und die intravenöse Applikation (Ferrokinetik) unterschiedliche Aspekte liefern.

Unter Ferrokinetik wird die intravenöse Injektion einer Spurendosis an Patienten-eigenes Transferrin gebundenen Radioeisens verstanden; vier Blutabnahmen innerhalb der ersten Stunde nach Tracerinjektion lassen die Geschwindigkeit der Eisenclearance (Halbwertszeit der Plasmaeisenverschwinderrate) messen und - bei bekanntem Plasmavolumen und Serumeisenspiegel - daraus den Plasmaeisenumsatz (Plasmaeisenturnover) berechnen (42, 62). Das Radioeisen strömt bevorzugt zum Knochenmark. Der Umfang des Eiseneinbaus in neugebildete rote Blutkörperchen kann an der wieder ansteigenden Aktivitätskurve von Blutproben innerhalb der ersten zwei Wochen nach Radioeiseninjektion erkannt werden: die sogenannte Utilisationskurve gibt ein Mass für die Erythropoese (42). Ein Missverhältnis zwischen normalem bis gesteigertem Plasmaeisenumsatz und reduziertem Wiedererscheinen des Radioeisens in jungen Erythrozyten ist Ausdruck einer ineffektiven Erythropoese (36).

Durch Oberflächenmessungen über os sacrum (repräsentativ für das Knochenmark), Leber und Milz lässt sich der Ort der Erythropoese und eine eventuelle extramedulläre Blutbildung lokalisieren (58, 7o, 73).

5. Untersuchte Patienten, Methoden und Normwerte

5.1. Patienten

In den Jahren 1965-1970 sind bei 75 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (ehemaliger Direktor: Prof.Dr.Dr.hc. H.E.Bock) Erythrokinetik und Isoenzymmuster der LDH gleichzeitig untersucht worden. Unter diesem Kollektiv wurden 54 Patienten ausgewählt, bei denen auch andere, hier interessierende hämatologische Befundparameter in ausreichender Anzahl bestimmt worden waren. Unvollständigkeit der Daten ergibt sich dadurch, dass nicht bei allen Patienten alle Untersuchungen in engem zeitlichen Zusammenhang durchgeführt worden waren (z.B. fehlen bei 12 Kranken aktuelle Sternalpunktate) und dass einige spezielle Methoden nicht immer zur Anwendung kamen (Blutvolumina fehlen in 5 Fällen, Ferrokinetik in 10 Fällen). Bei einem Teil der Patienten mussten vorhandene Werte gestrichen werden: bei Lebererkrankungen zum Teil erhöhtes Bilirubin in 12 Fällen, bei Lebererkrankungen, Tumorleiden und Entzündungen mit erhöhter alpha-2-Fraktion in der Elektrophorese Haptoglobin in 17 Fällen, bei sideroachrestischer Anämie ein erhöhter Eisenspiegel in 1 Fall, bei Osteomyelosklerose ungenaue Retikulozytenzahl in 3 Fällen.

Eine LDH-Erhöhung bei Tumorleiden (25) oder myeloproliferativen Erkrankungen (25, 76) wurde nicht gestrichen, weil sonst in 17 Fällen auf diesen Wert hätte verzichtet werden müssen. Das Hämolyse-typische LDH-Isoenzymmuster 8 und das mit Hämolyse vereinbare Muster 9 (also die LDH-Isoenzymfraktionen 1 und 2) interferieren nicht mit dem für Malignome, Hämoblastosen und myeloproliferativen Erkrankungen typischen Muster C (= Fraktion 2 bis 4) (25).

Bezüglich der Dignität der LDH- und Iso-LDH-Untersuchungen ist anzumerken, dass bei allen 54 aufgeführten Patienten ein Herzinfarkt ausgeschlossen wurde (Anamnese, EKG, Enzymstatus). Unter den 21 eliminierten Fällen befanden sich 1 gesicherter und 2 mögliche Herzinfarkte mit erhöhter LDH und pathologischem Iso-LDH-Muster.

Die Diagnosen der 54 Patienten sind in Tabelle 4 zusammengestellt. 31 der 54 Patienten wurden wegen einer hämatologischen Erkrankung untersucht. Es ergeben sich folgende Diagnosegruppen:

Intraerythrozytär bedingte hämolytische Anämie: 17
Hereditäre Sphärozytose: 8
Glutathionreduktasemangel: 5
Nicht hereditäre Sphärozytose: 1
Thalassaemia minor: 2
Hämoglobinopathie (Hb-Tübingen): 1

Extraerythrozytär bedingte Anämie: 5
Transfusionshämolyse: 1
Nicht geklärte (Immun)-Hämolyse: 4

Kombinationsformen: 1
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: 1

Sonstige hämatologische Erkrankungen: 9
Sideroachrestische Anämie: 1
Schwerster Eisenmangel: 2
Panmyelopathie: 2
Osteomyelosklerose: 3
M. Werlhoff: 1

Fortgeschrittenes Tumorleiden: 14
Metastasierendes Karzinom: 2
Lymphogranulomatose: 5
Chronische Lymphadenose: 1
Akute Leukose: 1
Erythroblastose: 2
Retikulose, bzw. Osteoretikulosarkomatose: 2
M. Waldenström: 1

Lebererkrankungen (chron.Hepatitis, kompensierte und dekompensierte Leberzirrhose): 9

Sonstige Diagnosen: 5
Primär chronische Polyarthritis: 1
Terminale Niereninsuffizienz: 1
M. Boeck mit Splenomegalie: 1
Lungenfibrose Hamman-Rich: 1
Hyperlipämie: 1

Einige Patienten wurden mit mehreren Diagnosen an verschiedenen Stellen eingruppiert.

5.2. Methoden und Normwerte

Hämoglobin: Cyanhämiglobinmethode. Normbereich 12-15,5 g%.

Erythrozytenzahl: Zählkammermethode. Normbereich 4-5,5 Mill./mm^3.

Blutvolumina (Erythrozyten-, Plasma- und Gesamtblutvolumen), Erythrozytenlebensdauer (T 1/2 51 Cr) und Bestimmung des Hämolyseortes: Radiochrommarkierung Patienten-eigener Erythrozyten mit 6o µCi 51 Cr als Natriumchromat nach GRAY und STERLING (37), in der Modifikation von MOLLISON und VEALL (61) unter Anwendung der Ionenaustauschermethode (51). Methodische Details sind weiter oben und andernorts (31, 32, 49) beschrieben. Normbereiche für Blutvolumina (49):

Erythrozytenvolumen EV = 29 ml/kg Körpergewicht
Plasmavolumen PV = 44 ml/kg Körpergewicht
Gesamtblutvolumen BV = 73 ml/kg Körpergewicht.

Normbereich für die scheinbare halbe Erythrozytenlebensdauer T 1/2 51 Cr: 26-32 Tage (29, 31, 41).

Bei den Körperoberflächenmessungen wurden Anstiege der Organkurven, Überschussimpulse der Leber über 15o, der Milz über 3oo und ein Anstieg des Milz-Leber-Quotienten auf mehrfach über 1,3 als Zeichen einer organgebundenen Erythrozytensequestration gewertet (29, 43).

Die Radioaktivitätsmessungen der Blutproben wurden in einem Bohrlochszintillationszähler[+], die Körperoberflächenmessungen über den Organen Herz, Leber, Milz und Kreuzbein zur Ermittlung des Hämolyseortes mit einer Meßsonde[++] unter Benutzung eines Zwei-Kanal-Impulshöhenanalystors[+++] durchgeführt.

Bei der Untersuchung des Hämolyseortes wird unterschieden (in Tabelle 4):
1 = keine organgebundene Erythrozytensequestration (bedeutet bei Verkürzung von T 1/2 51 Cr ubiquitär-intravasale Hämolyse)
2 = lienale Sequestration
3 = gemischt splenogene-hepatogene Sequestration.

[+] *Bohrlochkristall 1 OAF 12 T (21/2x3")*
Strahlungsmessplatz MS Str 11o2/1
Automatischer Probenwechsler MS AP 11o3/1 der Fa.Telefunken

[++] *Oberflächenmeßsonde 1SC-57 AG mit Kristall SPG-3 (2x17/8"*
Breitfeldkollimator der Fa.Tracerlab

[+++] *Fa.Telefunken*

Laktatdehydrogenase LDH: Bestimmung der LDH-Aktivität im Blutserum nach der Methode von KUBOWITZ und OTT (5o), Angabe der Werte in Internationalen Einheiten (IE). Normbereich: bis 24o IE.

Isoenzyme der LDH: Die LDH-Isoenzyme wurden in Agargel nach einer von WIEME (89) entwickelten und von FRÖHLICH (24, 25) modifizierten Methode elektrophoretisch aufgetrennt. In Erythrozyten kommen die LDH-Isoenzymfraktionen 1 und 2 vor, die bei Hämolyse entsprechend im Serum nachweisbar werden. Aus arbeitstechnischen Gründen gibt FRÖHLICH (26) die Isoenzymkonstellation in einer eigenen Nomenklatur an, die in dieser Arbeit übernommen wurde. Danach bedeutet:
Muster 8 = isolierter Nachweis der LDH-Isoenzymfraktion 1
Muster 9 = die LDH-Isoenzymfraktion 1 und -fraktion 2 sind gleich stark nachweisbar.

Nach den Untersuchungen von FRÖHLICH bedeutet das Vorkommen von Muster 8 sichere Hämolyse, wenn eine Myocardnekrose ausgeschlossen ist (25); Muster 9 kommt bei Hämolyse ebenfalls vor, hat aber nicht die gleiche Beweiskraft; auch hier interferiert die Herzmuskelischämie (25).

Die übrigen Muster der LDH-Isoenzyme, die in Tabelle 4 der Vollständigkeit halber aufgeführt sind, entsprechen ebenfalls der Nomenklatur von FRÖHLICH (25, 26). Sie werden hier im einzelnen nicht erklärt, da keines dieser anderen Muster Beziehungen zu einer Hämolyse hat. Eine Diskussion dieser anderen LDH-Isoenzym-Konstellationen bleibt einer gesonderten Darstellung vorbehalten.

Haptoglobin: Bestimmung mit der Immunodiffussionsmethode nach ALY und BRAUN (1). Normbereich: 34-156 mg%, als pathologisch wurden Werte unter 25 mg% angenommen.

Bilirubin: In der üblichen Bestimmung liegt der Normbereich des Gesamtbilirubins im Serum zwischen o,5 und 1,1 mg%, des indirekten Bilirubins bis o,7 mg%.

Serumeisenspiegel: O-Phenanthrolin-Reaktion in Modifikation nach LAURELL. Der Normbereich liegt bei der Frau zwischen 8o-11o µg%, beim Mann zwischen 11o und 14o µg%.

Gesamtzirkulierendes Plasmaeisen PE: Bei dieser Angabe handelt es sich im Gegensatz zu den Relativprozenten des Eisenspiegels um eine absolute Grösse: der Serumeisenspiegel wird durch Multiplikation mit dem isotopentechnisch ermittelten Plasmavolumen auf den gesamten Serumeisenverteilungsraum bezogen. Der Normwert beträgt 3-4 mg (4o µg/kg Körpergewicht).

Retikulozyten: Ausgezählt nach Brillantkresylblaufärbung. Normalerweise finden sich unter den kreisenden Erythrozyten bis 15‰ Retikulozyten.

Sternalpunktat-Gesamtzellzahl: Mit der Zählkammer-Methode ergibt sich ein Normwert von 1oo.ooo-12o.ooo kernhaltigen Zellen. Als pathologisch wurden Werte unter 5o.ooo bzw. über 15o.ooo Zellen/mm^3 angesehen.

Verhältnis der roten zu den weissen Vorstufen (R/W): Bei Auszählung der Erythropoesevorstufen auf 1oo Zellen der Granulopoese ergibt sich ein Wert von 25/1oo, mit einem Bereich von 15-35/1oo (8).

Gesamtzahl roter Vorstufen: Aus Zellzahl und dem Verhältnis R/W errechnet sich ein Normwert von etwa 25.ooo (8, 75).

Ferrokinetik: Die Anwendung von Radioeisen ^{59}Fe erfolgte nach der Methode von HUFF et al. (42), die Berrechnung in Anlehnung an POLLYCOVE (7o) und BOTHWELL und FINCH (11): Sterile Gewinnung von 1o ml Patienten-eigenem Plasma, Inkubation mit 1o µg 59 Fe, Reinjektion, 4 Blutabnahmen zur Radioaktivitätsmessung im Abstand von je 1o min. Im halblogarithmischen System aufgetragen ergeben die Werte eine fallende Gerade, die Plasmaeisenclearance oder -verschwinderrate, deren normale Halbwertszeit bei 1,5 (1,o-2,o) Stunden gelegen ist. Die Plasmaeisenclearance bleibt in dieser Arbeit unberücksichtigt, weil sie keine besonderen Information liefert, geht aber in die Berrechnung des Plasmaeisenumsatzes mit ein:
Plasmaeisenumsatz (-turnover) errechnet sich nach dem Formelansatz

$$\frac{o,693 \times \text{Serumeisenspiegel (mg/ml)} \times \text{Plasmavolumen (ml)}}{T\ 1/2\ \text{Plasmaeisenverschwinderate (in Std.)}}$$

und wird in µg/kg/Tag angegeben. Der normale Plasmaeisenumsatz hat eine Grösse von 5oo (4oo-6oo) µg/kg/Tag.

Utilisation: Nach Abstrom des Radioeisens zum Knochenmark erfolgt in vivo eine Markierung der hämoglobinsynthetisierenden Vorstufen. In zwei- bis dreitägigen Intervallen abgenommene Blutproben zeigen einen Aktivitätsanstieg, der in 7-12 Tagen ein Plateau erreicht. In dieser Zeit werden etwa 75-9o% der injizierten Aktivität in Erythrozyten eingebaut, berrechnet nach der Formel:
%Utilisation =

$$\frac{\text{Imp./min./ml Erythrozyten} \times \text{Erythrozytenvol.(ml)} \times 1oo}{\text{injizierte Impulse}}$$

Körperoberflächenmessungen zur Lokalisation des Erythropoeseortes bleiben in dieser Arbeit unberücksichtigt.

5.3. Ordnungsprinzip der Ergebnistabellen

Die tabellarische (Tabelle 4) und graphische (Abbildung 1-16) Ergebnisdokumentation im Anhang wurde stets nach dem Leitwert T 1/2 51 Cr der Erythrozytenlebensdauer (Erythrozytenvita) unter folgender Gruppierung vorgenommen:

Gruppe I: Vita normal, T 1/2 26 Tage und mehr, 4 Fälle
Gruppe II: Vita leicht verkürzt, T 1/2 21-25 Tage, 15 Fälle
Gruppe III: Vita mässiggradig verkürzt, T 1/2 16-2o Tage, 13 Fälle
Gruppe IV: Vita deutlich verkürzt, T 1/2 11-15 Tage, 13 Fälle
Gruppe V: Vita stark verkürzt, T 1/2 1o Tage und weniger, 9 Fälle.

In den Gruppen II bis IV sind jeweils Bereiche von 5 Tagen für T 1/2 der Vita zusammengefasst. Die Gruppe V wurde nicht weiter unterteilt, um die Fallzahl nicht zu klein zu machen. Ausser in Gruppe I sind die Gruppen sonst einigermassen gleichmässig mit Patientenzahlen belegt.

Die graphischen Ergebnissdarstellungen (Abbildung 1-16) zeigen in den nach T 1/2 51 Cr geordneten Gruppen jeweils Normbereich (schraffiert), Mittelwert (Säule) und Standardabweichung (senkrechte Striche oberhalb und unterhalb des Mittelwerts). Die Zahlenangabe am oberen Säulenende ist der Mittelwert.Die Zahlenkombination unter jeder Säule gibt an, wie oft pathologische Werte (linke Zahl) unter den jeweils in der Gruppe insgesamt untersuchten Patienten (rechte Zahl) gefunden wurden. Pathologisch heisst krankhaft verändert im Sinne der Hämolyse: z.B. bei Haptoglobin eine Verminderung des Wertes unter 25 mg%, bei Serumeisen eine Erhöhung über die Norm.

6. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 1-16 im Anhang niedergelegt.

Die Hämoglobinkonzentration (Hb in g%) (Abbildung 1) liegt mit ihren Mittelwerten in allen Gruppen unterhalb der unteren Normgrenze, wobei die Patienten in Gruppe I mit 11,5 g% kaum, in Gruppe V mit 8,1 g% deutlich anämisch sind.

Statistisch lässt sich nur zwischen den Gruppen II und V ein signifikanter Unterschied feststellen bei einem p von o,o5, sonst ist die Streuung in den einzelnen Gruppen zu unterschiedlich.

Die Erythrozytenzahl/mm^3 (Abbildung 2) verhält sich völlig identisch wie die Hämoglobinkonzentration.

Der p-Wert von o,o5 zwischen Gruppe I und V und o,o4 zwischen Gruppe II und V zeigt einen deutlich signifikanten Unterschied.

Das isotopentechnisch bestimmte Erythrozytenvolumen EV, angegeben in ml/kg (Abbildung 3) erreicht in Gruppe I noch Normwerte. Ab Gruppe II lässt sich zunehmend ein kleineres zirkulierendes Erythrozytenvolumen nachweisen. In Gruppe V ist es in 7 von 8 Untersuchten pathologisch erniedrigt.

Die statistische Berechnung ergibt deutlich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I und III (p = o), I und V (p = o), ebenso zwischen III und V (p = o,o4 sowie zwischen IV und V (p = o,o2).

Das Plasmavolumen PV, in ml/kg (Abbildung 4), steigt dem gegenüber von Gruppe II mit einem kaum erhöhten Mittelwert auf deutlich überhöhte Werte in Gruppe V an, wobei die Hypervolämie bei 7 von 8 Patienten nachzuweisen ist. In einem Einzelfall der Gruppe V ist die Plasmamenge mehr als verdoppelt (Patient Nr.52, U.T., Milzvergrösserung bis in das kleine Becken). Verwirrend sind die Verhältnisse in Gruppe I: 2 von 4 Untersuchungen decken erhöhte Plasmavolumina auf, die zu Patienten mit Splenomegalie gehören.

Signifikante Unterschiede ergeben sich hier nur zwischen der II. und III. Gruppe (p = o,o2)und der III. und IV. Gruppe (p = o,o4).

Das Hämolyse-spezifische LDH-Isoenzymmuster 8 (Abbildung 5) ist in der Hyperhämolysegruppe V in 8 von 9 Untersuchten (in 89%) nachweisbar; der 9.Fall in Gruppe V zeigt Muster 9 der Iso-LDH. Die Nachweisbarkeit des Iso-LDH-Musters 8 sinkt von Gruppe IV (6 von 13 = 46%) über Gruppe III (2 von 13 = 15%) und Gruppe II (2 von 15 = 13%) auf o von 4 in Gruppe I.

Muster 9 der Iso-LDH (Abbildung 5), bei gleichzeitigem Nachweis der Fraktionen 1 und 2 nicht streng Hämolyse-spezifisch, lässt sich häufiger in den Gruppen I bis III als in Gruppe IV oder V nachweisen. Gruppe V: 1 von 9, Gruppe IV: 4 von 13 = 31%, Gruppe III: 7 von 13 = 44%, Gruppe II; 8 von 15 = 53%, Gruppe I: 1 von 4 = 25%.

In Zusammenfassung von Typ 8 und 9 der Iso-LDH (Abbildung 5) werden erreicht: 1oo% in Gruppe V (9 von 9), 77% in Gruppe IV (1o von 13), 59% in Gruppe III (9 von 13), 66% in Gruppe II (1o von 15) und 25% in Gruppe I (1 von 4).

Die Gesamt-LDH (Abbildung 6) überschreitet den oberen Normwert von 24o IE in Gruppe V in 6 von 9 Fällen. Die Patienten Nr. 49, 51 und 54 mit normaler LDH (156, 162 und 2o2 IE) haben jedoch eine nachweisbare Iso-LDH (zweimal Muster 8, einmal Muster 9). In den anderen Gruppen ist die LDH seltener pathologisch erhöht, in Gruppe III aber doch in 4 von 13 untersuchten Patienten, wobei aber die Erhöhung (bis maximal 531 IE) relativ gering bleibt, so dass der Mittelwert hier wie in den anderen Gruppen I bis IV den oberen Normwert nicht erreicht.

Ein p-Wert unter o,o5, d.h. ein signifikanter Unterschied ergibt sich zwischen den Gruppen II und III (p = o,o4), II und V (p = o,o3), sowie IV und V (p = o,o4).

Das Haptoglobin Hp (Abbildung 7) ist bei Hyperhämolyse (Gruppe V) sehr niedrig: dreimal ist es mit o mg% völlig aufgebraucht, in 6 Fällen liegen die Werte mit 4-17 mg% so niedrig, dass sich ein Mittelwert von nur 8 mg% ergibt. In den anderen Gruppen streuen die Werte ausserordentlich stark, dennoch finden sich gestaffelte Mittelwerte, die mit 18 mg% in Gruppe IV etwa die Hälfte des unteren Normwertes erreichen und mit 34 mg% in Gruppe III, sowie mit 66 mg% in Gruppe II im unteren Normbereich liegen. In der Hämolyse-freien Gruppe I hat nur einer der 3 Untersuchten ein niedriges Haptoglobin (25 mg%), der Mittelwert ist mit 166 mg% der höchste in allen Gruppen.

Während zwischen Gruppe I und den anderen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden kann, ist er zwischen den Gruppen II und IV (p = o,o3), II und V (p = o) und III und V (p = o,o3) deutlich vorhanden.

Das Gesamtbilirubin (Abbildung 8) steigt in den Gruppen I bis V treppenförmig an, wobei in Gruppe I alle 3 Kranken ein normales Bilirubin haben, aber bereits in Gruppe II 6 von 12 Patienten erhöhte Werte aufweisen. In Gruppe III und IV nimmt dieser Trend zu. In Gruppe V haben alle 6 Patienten erhöhte Bilirubinwerte, der Mittelwert klettert auf 2,4 mg%, bei einer Streuung von 1,2-3,4 mg%.

Beim Bilirubin bestehen signifikante Unterschiede ausschliesslich zur Gruppe V: I zu V p = o, III zu V p = o und IV zu V p = o,o3.

Die Werte des indirekten Bilirubins verhalten sich ähnlich, die Mittelwerte der Gruppen III bis V liegen jedoch nahe beieinander. Wegen kleiner Patientenzahlen sind die Verhältnisse gestört, so dass auf den Einbezug dieses Parameters verzichtet werden muss.

Der Eisenspiegel Fe (Abbildung 9) erreicht in Gruppe I als Mittelwert eben den Normbereich, 1 Kranker hat eine Hyposiderinämie von 41 µg%, die übrigen Werte liegen im Normbereich. In den Gruppen II bis IV steigen die Mittelwerte, bleiben jedoch stets unter der obersten Normgrenze von 14o µg%. Auch in diesen Gruppen sind noch Eisenmangelzustände nachzweisen (bei 5 von 15 Patienten in Gruppe II, bei 5 von 13 in Gruppe III und bei 3 von 12 in Gruppe IV). Daneben kommen aber deutliche Erhöhungen des Eisenspiegels vor: bei jeweils einem Drittel bis zur Hälfte der Untersuchten in Gruppe II bis IV, wobei der höchste Wert mit 283 µg% in Gruppe III auffällt. Gruppe V nimmt eine Sonderstellung ein: Mittelwert und Streuungsbereich verkleinern sich gegenüber Gruppe IV, der Mittelwert ist mit 94 µg% vergleichbar der Gruppe I, die Zahl der Hyposiderinämien nimmt zu (4 von 9 Untersuchten mit Werten bis minimal 14 µg%), die der Hypersiderinämien nimmt ab (1 von 9 Patienten mit 159 µg%). Insgesamt ergibt sich zwischen den Gruppen I bis V eine Gauß'sche Verteilung der Werte, mit Maximum in Gruppe III.

Aufgrund der grossen Streuung der einzelnen Werte ist es nicht möglich, statistisch einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen herauszufinden.

Das unerwartete Absinken des Eisenspiegels nach Gruppe V hin wird durch Erweiterung der Eisenkonzentration pro Volumeneinheit Plasma auf die gesamtzirkulierende Eisenmenge, das Plasmaeisen PE (Abbildung 1o) korrigiert. Jetzt liegen alle Mittelwerte oberhalb der oberen Norm von 4o µg/kg, der Anstieg bis fast zum Doppelten der Norm hält bis Gruppe IV an, der Abfall des Mittelwerts nach Gruppe V ist minimal. Der höchste Einzelwert von 141 µg/kg wird jetzt in Gruppe V gefunden.

Statistische Signifikanz besteht nicht.

Die Retikulozyten (Abbildung 11) liegen bereits in Gruppe I mit 19 %o oberhalb der Norm, der treppenförmige Anstieg hält bis zur Gruppe V an. In Gruppe IV wird der höchste Einzelwert mit 371 %o gezählt, es finden sich aber auch zwei Normwerte. In Gruppe V dagegen sind alle Werte pathologisch erhöht.

Bei den Retikulozyten ergibt sich statistisch ein signifikanter Unterschied zu Gruppe V: I zu V p = o, Gruppe II zu V p = o und Gruppe III zu V p = o,o5.

Beim Versuch, die Situation im Knochenmark zu erfassen, kann zunächst die Zellzahl (Abbildung 12) (die Zahl kernhalter Zellen im Sternalpunktat) analysiert werden. Gruppe I liegt im Mittelwert von 3 Patienten zwar im mittleren Normbereich, 2 der Untersuchten liegen mit Werten von 159.ooo und 178.ooo aber bereits leicht über der oberen Normgrenze. Ein Patient hat ein zellarmes Mark (11.ooo). Die Gruppen II bis V zeigen nur geringe graduelle Unterschiede, alle Mittelwerte sind leicht erhöht. Einige Einzelwerte (bis 757.ooo in Gruppe IV) zeigen ein ausserordentlich zellreiches Mark an.

Die statistische Berechnung ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Streuung der Werte ermöglicht keine Berechnung der p-Werte. Dasselbe gilt auch für das Verhältnis R/W und für die Gesamtzahl roter Vorstufen.

Das Verhältnis der roten zu den weissen Vorstufen R/W (Abbildung 13) zeigt einen kaum erhöhten Mittelwert in Gruppe I und einen deutlich treppenförmigen Anstieg von Gruppe II zu Gruppe V. In den Gruppen IV und V finden sich Erhöhungen von Einzelwerten, die teilweise das 1ofache des oberen Normwertes ausmachen.

Die aus der Gesamtzellzahl des Sternalpunktats und aus dem Verhältnis R/W errechnete Gesamtzahl roter Vorstufen ist in Abbildung 14 dargestellt. Die meisten Auswertungen liegen deutlich oberhalb der Norm, auffälligerweise bereits in Gruppe I. Der treppenförmige Anstieg von R/W bedingt hier ein ähnliches Verhalten der Gesamtzahl roter Vorstufen, wobei nur in Gruppe IV der sonst geradlinige Anstieg unterbrochen ist. Gruppe V zeigt hohe Werte, wobei der Mittelwert auf das 8fache der Norm erhöht ist.

Aus der Ferrokinetik werden Plasmaeisenumsatz und Utilisation untersucht. Der Plasmaeisenumsatz PEU (Abbildung 15) ist in allen Gruppen erhöht, Gruppe I bei allen Untersuchten (der Mittelwert ist verdreifacht), in Gruppe III bei allen 8 Patienten, mit einem Mittelwert, der das Doppelte der Norm erreicht. Zu Gruppe IV und V erfolgt ein geometrischer Anstieg auf das 5fache der Norm, alle Patienten sind von dem stark gesteigerten Umsatz des Plasmaeisens betroffen. Der Anstieg auf das 2ofache ist die Ausnahme, wird in Gruppe V aber 1mal erreicht.

Die statistische Berechnung ergibt nur einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe II und III bei einem p-Wert von o,o2.

Die Eisenutilisation, angegeben als maximaler Utilisationswert Umax. (Abbildung 16), zeigt ein umgekehrtes Verhalten: in Gruppe I normale Utilisation bei allen 3 Untersuchten, in Gruppe V Abfall der Utilisation bei 3 von 6 Kranken auf teilweise niedrige Einzelwerte (1o%-72%, Mittelwert 56%), dazwischen in Gruppe II bis IV nur leicht erniedrigte Werte,um einen Mittelwert von etwa 7o% schwankend.

Hier sind nur zwischen den Gruppen I und V signifikante Unterschiede (p = o,o4) zu errechnen.

7. Diskussion

7.1. Wertigkeit der verschiedenen Hämolysezeichen

Die Ergebnisanalyse bedarf vorweg einer kritischen Einschränkung (GEHRMANN, 29): Zahl der Retikulozyten und Sternalmarkbefund werden hämolyseunabhängig auch durch die Situation im Knochenmark bestimmt. Diese wird bei einer Erkrankung mit primärer Erythrozytenbildungsstörung anders sein, als bei einer Hämolyse mit Kompensation durch ein intaktes Mark. Aber auch über längere Zeit kompensatorisch erzwungene erythropoetische Leistungssteigerung kann limitiert werden (Folsäuremangel, aplastische Krise). Bei Osteomyelosklerose, Markinfiltration durch Leukose oder Tumormetastasierung wird die Produktionsmöglichkeit des Knochenmarks eingeschränkt, desgleichen bei chronisch Nierenkranken (9), bei Infekt, bei Rheumaleiden (31).

GEHRMANN (29) findet ebenso für die Hämolysezeichen Einschränkungen: die Höhe des Bilirubinspiegels und des indirekten Serumbilirubins sind auch abhängig von der Leistungsfähigkeit der Leber. Nach DACIE (2o) ist eine Bilirubinämie von mehr als 4 mg% nicht mehr allein durch Hämolyse erklärt, sondern bereits als Zeichen einer zusätzlichen Leberinsuffizienz aufzufassen. Der Serumeisenspiegel steht zusätzlich in Abhängigkeit von der Eisenabsorption (vermindert bei Anazidität des Magens), vom Verbrauch im Knochenmark (Serumeisenspiegel erhöht bei ungenügender Abnahme), von der Situation in den Eisenspeichern (hoher Serumeisenspiegel bei Hämochromatose), von einem verstärkten Zufluss (Transfusionssiderinämie), von Begleitkrankheiten (Neigung zu Hyposiderinämie bei Blutung, Tumor, Urämie, Infektion und Rheumatismus).

Die Hämoglobin-bindenden Eiweisse (vor allem Haptoglobin) können bei Leberstörungen vermindert, bei entzündlichen und neoplastischen Prozessen verstärkt gebildet werden (47).

Ein Anstieg der LDH-Aktivität wird auch bei Myokardnekrose, Lungen-, Niereninfarkt, Leberzellschädigung, Hämoblastosen und malignen soliden Tumoren beobachtet (25). Die LDH-Isoenzymfraktion 1 (Muster 8) wird bei Zerstörung von Erythrozyten und Herzmuskelzellen in gleicher Weise nachweisbar (25).

Diese Liste ist unvollständig. Sie erklärt jedenfalls auch die zum grössten Teil fehlende Signifikanz bei der statistischen Auswertung der 5 Hämolysegruppen. Es wurde Sorge getragen, wenigstens Bilirubin, Haptoglobin, Serumeisen und Retikulozyten in den Fällen zu streichen, in denen ein hämolyseunabhängiger Fremdeinfluss offensichtlich ist. Das Material ist insofern "bereinigt". Für LDH und LDH-Isoenzymmuster ist eine Interferenz mit der Herkunft aus anderen Organen, vor allem aus infarziertem Herzgewebe, ausgeschlossen.

Bei der Vielfalt der untersuchten Hämolyseparameter einerseits und den Besonderheiten einzelner Krankheitsgruppen (etwa: intra- oder extrakorpuskulär bedingte, intra- oder extravasal ablaufende Hämolyse) andererseits muss die Diskussion der Ergebnisse von verschiedenen Ansätzen aus erfolgen.

7.1.1. Scheinbare halbe Erythrozytenlebensdauer (T 1/2 ^{51}Cr)

Es wurde festgestellt, dass die Radiochromelution aus markierten Erythrozyten (etwa 1% pro Tag, 61) und die angenommene bevorzugte Markierung älterer Erythrozyten (Übersicht: 31) die Exaktheit der Radiochrommethode gegenüber der genaueren Markierung mit DF 32 P (Diisopropylfluorophosphat) etwas einschränkt (41). Sie ist als klinische Routinemethode jedoch ausreichend genau, hat gegenüber DF 32 P den Vorzug der Bestimmbarkeit des Hämolyseortes und gegenüber der ASHBY-Technik (2, 77) den der Einfachheit (41). 51 Cr hat sich heute als Bestimmungsmethode für die Erythrozytenlebenszeit durchgesetzt (5).

Die Erythrozytenlebensdauerbestimmung ist die einzigste Methode, mit der sich Hämolyse messen (91), in Schweregrade einteilen (29) und ein latent gesteigerter Blutumsatz überhaupt erst aufspüren lässt (77).

Deshalb bildet T 1/2 ^{51}Cr auch das Einteilungsprinzip nahezu aller Ergebnisdokumentationen dieser Arbeit.

7.1.2. Hämolysezeichen

In Gruppe V (starke Hämolyse) erweisen sich mit jeweils 1oo% Trefferquote (alle Patienten haben Hämolyse-typisch pathologische Werte) nur Bilirubin und Haptoglobin als diagnostisch relevant, dicht gefolgt von dem LDH-Isoenzymmuster 8 (= Fraktion 1) mit einer Trefferquote von fast 9o%. Die LDH ist nur in zwei Drittel der Fälle (6/9) pathologisch erhöht. Der Eisenspiegel (als Konzentrationsangabe) ist nur in 1/9 Fällen angestiegen, ansonsten irritiert 5mal eine Hyposiderinämie (bis 14 µg%, Patient 51, M.M., mit sonst sicher erfüllten Hämolyseparametern). Die Situation ändert sich etwas, wenn der Absolutwert des gesamtzirkulierenden Eisens zugrunde gelegt wird. Durch das in Gruppe V hohe Plasmavolumen werden die Werte entsprechend angehoben und sind jetzt bei zwei Drittel der Untersuchten (6/9) erhöht.

Die Gruppe IV mit noch deutlicher Lebensdauerverkürzung von T 1/2 51 Cr 11-15 Tagen lässt als brauchbare Parameter nur noch Haptoglobin (6/8) und LDH-Isoenzymmuster 8 (6/13 = 46%) nachweisen. Die Eisenkonzentration ist im Mittelwert höher als in Gruppe V, auch in den Einzelfällen häufiger erhöht (5/13). Bei Umrechnung auf das gesamtzirkulierende Eisen ist der Trend noch deutlicher (Mittelwert höher als in Gruppe V, in 8/12 Fällen erhöht). Die Gesamt-LDH bringt keine Information!

In Gruppe III mit mässiggradiger Vitaverkürzung (T 1/2 ^{51}Cr 16-2o Tage) ist Haptoglobin noch in 3/7 Fällen niedrig. Die Zahl der Patienten mit LDH-Isoenzymmuster 9 (= Fraktion 1 und 2) nimmt zu (7/13), Muster 8 nimmt ab (2/13). Bei 8/12 Kranken sind erhöhte Werte für Gesamtplasmaeisen nachzuweisen. Bilirubin ist noch hoch, aber nur bei 2/9 Patienten.

Gruppe II (T 1/2 ^{51}Cr mit 21-25 Tagen leicht verkürzt) bietet noch häufig das LDH-Isoenzymmuster 9, Eisen bleibt noch hoch, bei der Hälfte der Untersuchten (7/14) ist das Gesamtplasmaeisen übernormal. Haptoglobin steigt an, ist bei einem Drittel (3/1o) aber noch erniedrigt. Bilirubin fällt, zeigt bei der Hälfte (6/12) aber noch Werte über 1,2 mg%. Die LDH ist auch hier meist nicht mehr Hämolyse-typisch verändert.

Bei normaler Erythrozytenlebensdauer (Gruppe I) wird man Normwerte für die Hämolysezeichen erwarten: Bilirubin ist nicht erhöht, Serumeisen ebenfalls nicht (2mal ist das gesamtzirkulierende Eisen wenig vermehrt). Haptoglobin unterschreitet die Grenze von 25 mg% nicht mehr, für das 1mal nachgewiesene Muster 9 der Iso-LDH gibt der Zusatz B den Hinweis, dass das Isoenzym aus der Leber stammt (25, 26). Die 1mal nachgewiesene LDH von 334 IE kann anderen Ursprung haben (Patient Nr.4, H.J., Osteomyelosklerose).

7.1.3. Kompensationszeichen

In Gruppe V haben alle Untersuchten eine Retikulozytose als Ausdruck einer gesteigerten Erythropoese, die auch im Sternalmarkbefund und in der Ferrokinetik (gesteigerter Plasmaeisenumsatz) nachweisbar ist. Einer besonderen Beachtung bedarf die niedrige Utilisation in Gruppe V. Bei vermehrtem Plasmaeisenumsatz besteht damit eigentlich die Konstellation einer ineffektiven Erythropoese. Diese mag auch in einigen Fällen vorliegen. Meist dürfte jedoch die manifeste Hämolyse verhindern, dass die Utilisationskurve das übliche Plateau erreicht (Literatur: 11): sei es, dass ein intraerythrozytärer Defekt junge Erythrozyten intramedullär oder unmittelbar nach Entlassung in den Kreislauf zugrunde gehen lässt, sei es, dass eine extraerythrozytär bedingte Hämolyse auch eben neu gebildete rote Blutkörperchen vernichtet. Die Abgrenzung gegenüber einer ineffektiven Erythropoese ist schwierig und oft unmöglich (11). Die hohen Retikulozytenzahlen unserer Fälle sprechen eher gegen Ineffektivität der Erythrozytenneubildung als alleinige Ursache der niedrigen Utilisation.

Gruppe IV und III zeigen nur graduelle Unterschiede in Bezug auf Ferrokinetik und Knochenmarkbefund, die Zahl der Retikulozyten allerdings geht treppenförmig zurück, in schöner Übereinstimmung mit den Verhältniszahlen erythropoetische zu granulopoetische Vorstufen im Knochenmark.

In Gruppe II hat noch die Hälfte der Untersuchten (7/15) eine Retikulozytose, R/W ist noch bei 11/13 Kranken erhöht, mit einem Mittelwert, der das Doppelte der Norm ausmacht. Der Plasmaeisenumsatz ist als Indikator der erythropoetischen Aktivität (Literatur: 11, 31) noch bei 12/15 Patienten gesteigert, mit einem Mittelwert, der das Dreifache der Norm beträgt.

In Gruppe I normalisieren sich Gesamtzellzahl im Sternalmark und Utilisation. Die leicht erhöhten Werte für R/W, Gesamtzahl roter Vorstufen, Retikulozyten und Plasmaeisenturnover (verdreifacht) können als Fehler der kleinen Zahl (3 Patienten in dieser Gruppe) das Bild verfälschen. Eine mögliche Deutung wird weiter unten versucht.

7.1.4. Zusammenfassung und Vergleich mit der Literatur

Tabelle 5 gibt bei der gewählten Vereinfachung ein übersichtliches Bild von der Wertigkeit der verschiedenen Parameter. Addition der horizontalen Spalten nach rechts ergibt die Anzahl (den Prozentsatz) positiver Hämolysezeichen (unter den 1o ausgewählten Parametern) bei jedem einzelnen Patienten, Addition der vertikalen Spalten nach unten ergibt die Anzahl (den Prozentsatz) Hämolyse-typischer Veränderungen innerhalb jedes einzelnen Parameters, unterteilt nach T 1/2 51 Cr-Gruppen.

Letzteres gibt einen Eindruck von der Dignität der einzelnen Laborwerte. Unter den Hämolysezeichen im engeren Sinne zeigt der Verbrauch des Haptoglobins mit hoher Sicherheit Hämolyse an (wenn eine Bildungsstörung ausgeschlossen ist), wobei auch eine gute Staffelung der Werte in den fünf Gruppen nachweisbar ist. Abfall der Haptoglobinkonzentration gilt als sensitiver Hinweis auf einen beschleunigten Erythrozytenabbau (1o, 3o, 68), vor allem bei intravasaler Hämolyse (13).

NYMAN (67) hat angegeben, dass bei einer Lebenszeitverkürzung von T 1/2 51 Cr unter 17 Tagen gewöhnlich kein Haptoglobin mehr nachweisbar ist. Auf unsere Fälle angewandt (T 1/2 51 Cr kleiner als 17 Tage, ab Fall 3o-54), haben 16 von 19 Patienten pathologisch erniedrigte Haptoglobinwerte, während unter den 22 Patienten mit einem T 1/2 grösser als 16 Tage und durchgeführten Haptoglobinuntersuchungen nur 3mal ein niedriger Haptoglobinspiegel vorkommt. Einschränkend für die Wertigkeit des Haptoglobins muss betont werden, dass bei gleichzeitigen entzündlichen oder proliferativen Vorgängen ein hämolytisch bedingter Haptoglobinverbrauch durch Steigerung der Synthese kompensiert werden kann, so dass fälschlich normale Haptoglobinwerte vorliegen (13).

Gruppe	lfd. Nr.	$T_{1/2}$ ^{51}Cr	Iso-LDH8	Iso-LDH9	LDH	Hp	Bili	Fe	PE	Reti	Ges.d. roten Vorst.	PEU	path. Werte	in%
I	1	30		(×)					×	×	×	×	5	34%
	2	29								×	o	×	2	
	3	27					o				×	o	1	
	4	26			×	o			×	o		×	3	
	4	path. Werte	0	1	1	0	0	0	2	2	2	3		
		in%	0%	25%	25%	0%	0%	0%	50%	67%	67%	100%		
II	5	24	×				×		×	×	×	×	6	42%
	6	24		×								×	2	
	7	24		×			o	×	×	×		×	5	
	8	24				×	×		×		o	×	4	
	9	24			×		o			×			2	
	10	24									×		1	
	11	23		×			×			×	×	×	5	
	12	23					×	×	×		o	o	3	
	13	22	×				o				×	×	2	
	14	22		×				×	×			×	4	
	15	22		×		×	×		×	×	o	×	6	
	16	22		×						×	×	×	4	
	17	21		×			×			×	o	o	3	
	18	21		(×)		•	o	×	×				4	
	19	21					o	×				×	2	
	15	path. Werte	2	7	1	2	6	5	7	7	5	10		
		in%	13%	47%	6%	14%	60%	33%	47%	47%	45%	77%		
III	20	20		×			×	×	o	×	×	o	5	56%
	21	20				o			×	×	×	×	4	
	22	19	×			×		×	×	×	o	×	6	
	23	19		×							×	×	3	
	24	19		(×)		o	o		×	×	×	×	5	
	25	18	×									×	2	
	26	18		×			×	×	×	×		×	6	
	27	18				o	o		×	×	o	o	2	
	28	17		(×)	×	o	o			×	×	×	5	
	29	17			×	o	o			×	•	•	2	
	30	16		×	×	o			×	×	•	o	4	
	31	16		×		×		×	×	×		×	6	
	32	16			×	×		×	×			×	5	
	13	path. Werte	2	7	4	3	2	5	8	10	5	9		
		in%	15%	54%	31%	43%	22%	38%	67%	77%	56%	100%		

Gruppe	lfd. Nr.	T ½ ^{51}Cr	Iso-LDH8	Iso-LDH9	LDH	Hp	Bili	Fe	PE	Reti	Ges.d. roten Vorst.	PEU	path. Werte	in %
IV	33	14	X							X	X	X	4	60%
	34	14		X		o			X	X	X	X	5	
	35	14		(X)		o	o	X	X	X	o	X	5	
	36	14				X			X		X	X	4	
	37	14					o			X	o	X	2	
	38	13	X			o	o	X	X	X	X	X	6	
	39	13				X			o	X	X	•	3	
	40	12		X						X		o	2	
	41	11 5	X		X	o		X	X		X	X	6	
	42	11	X			X	X	X	X	X	X	o	7	
	43	11	X			X		X	X	X	o	X	6	
	44	11	X			X	X			X	X	o	5	
	45	11		X		o			X	o	o	X	3	
	13	path. Werte	6	4	1	5	2	5	8	10	8	9		
		in %	46%	31%	8%	63%	20%	38%	67%	83%	89%	100%		
V	46	10	X		X	X	X		X	X	X	o	7	80%
	47	10	X		X	X	o		X	X	o	X	6	
	48	8	X		X	X	X			X		X	6	
	49	8	X			X	X		X	X	X	X	7	
	50	8	X		X	X	X	X	X	X	X	X	9	
	51	8	X			X	o		X	X	X	X	6	
	52	5	X		X	X	o		X	o	X	X	6	
	53	4	X		X	X	X		X	X	X	o	7	
	54	4		X		X	X			X		o	4	
	9	path. Werte	8	1	6	9	6	1	7	8	6	6		
		in %	89%	11%	67%	100%	100%	11%	78%	100%	75%	100%		

Tabelle 5:
Hämolyseparameter der verschiedenen T 1/2 ^{51}Cr-Gruppen I-V.
X = pathologischer Wert im Sinne der Hämolyse.
Addition horizontal: Anzahl (oder Prozent) positiver Hämolysezeichen bei jedem einzelnen Patienten.
Addition vertikal: Anzahl (oder Prozent) positiver Hämolysezeichen innerhalb eines Parameters.
(X) = LDH-Isoenzymmuster 9 mit Zusatz, einer anderen Isoenzymkonstellation zugehörig.
o = nicht untersucht oder wegen Hämolyse-unabhängigem Fremdeinfluss für die Auswertung gestrichen.

Ebenso sicher in der Anzeige eines gesteigerten Erythrozytenabbaus wie Haptoglobin erweist sich das LDH-Isoenzymmuster 8 (= Fraktion 1) vor allem bei deutlicher Hämolyse (Gruppen IV und V, Tabelle 6), vorausgesetzt, dass vor allem ein Herzinfarkt als Ursache ausgeschlossen ist. Dies steht in Übereinstimmung mit der Literatur (Übersicht: 25, 57).

	T 1/2 ^{51}Cr-Gruppe	n	
LDH-Isoenzym-Muster 8 (n = 18)	I	0	
	II	2	4
	III	2	
	IV	6	14
	V	8	
LDH-Isoenzym-Muster 9 (n = 16)	I	0	
	II	7	12
	III	5	
	IV	3	4
	V	1	

Tabelle 6:
Vorkommen der LDH-Isoenzym-Muster 8 und 9 bei den T 1/2 ^{51}Cr-Gruppen I-V. Es besteht eine auffällige Gegenläufigkeit bei der Zuordnung des Vorkommens: Muster 9 findet sich bevorzugt in Gruppe II und III, Muster 8 bevorzugt in Gruppe IV und V.

Das Isoenzymmuster 9 bei dem neben Fraktion 1 auch Fraktion 2 nachweisbar ist, kann für Hämolyse sprechen, aber nicht mit der für Muster 8 eigenen Spezifität (26). Auffällig ist, dass Muster 9 viel häufiger bei weniger stark verkürzter Erythrozytenlebensdauer vorkommt (Tabelle 6). Diese Zuordnung zu Vitagruppen kann nicht ohne weiteres erklärt werden, zumal vergleichbare Mitteilungen in der Literatur fehlen. Ein Erklärungsversuch dieser auffälligen Konstellation wird weiter unten gegeben.

Dass die Aktivität der Gesamt-LDH nur in Gruppe V ein sicheres Hämolyseindiz, in den anderen Vitagruppen dagegen nur sporadisch erhöht ist, wundert nicht: die LDH spiegelt im wesentlichen die intravasale Komponente einer Hämolyse wieder (64, 65, 79) und die intramedulläre Destruktion von Erythrozytenvorstufen bei perniziöser und megaloblastärer Anämie (1o, 57).

GEHRMANN (3o) fügt hinzu, dass die LDH dann deutlicher nachweisbar wird, wenn der hämolytische Prozess erheblich ist. In Gruppe V sind die stärksten Hämolysen und bevorzugt Kranke mit vorwiegend intravasalem Erythrozytenuntergang versammelt. MYHRE et al. (64, 65) konnten beim Prototyp der rein intravasalen Erythrozytenzerstörung, bei Hämolyse durch prothetischen Herzklappenersatz, eine mathematisch exakte Korrelation zwischen Höhe der LDH-Aktivität und Grad der Erythrozytenlebensdauerverkürzung (T 1/2 51 Cr) nachweisen. So einfach sind die Verhältnisse bei einer gemischten Diagnosegruppe keineswegs. In unserem Material stört sogar das 4malige Vorkommen einer Gesamt-LDH-Erhöhung ohne gleichzeitigen Nachweis eines zu Muster 8 oder 9 gehörenden Isoenzyms (Patienten Nr.4, 9, 29 und 32): es handelt sich dabei um Erkrankungen (Osteomyelosklerose; Lymphogranulomatose im Stadium 4; metastasierendes, malignes Dickdarmneurofibrom; Panmyelopathie), die zumindest in 3 Fällen die LDH-Erhöhung auch Hämolyse unabhängig erklären können, um so mehr, als in 2 Fällen (4 und 9) mit T 1/2 51 Cr = 26 bzw. 24 Tagen ein nicht bzw. kaum beschleunigter Erythrozytenabbau vorliegt. Eine erhöhte Gesamt-LDH ohne Hämolyse-typisches Isoenzym dürfte nicht erythrozytären Ursprungs sein. Der umgekehrte Fall, Vorhandensein einer LDH-Isoenzymfraktion ohne erhöhte LDH-Aktivität ist möglich (1o) und wird weiter unten dargestellt.

Übereinstimmend wird in der Literatur bei deutlicher Hämolyse ein erhöhter (indirekter) Bilirubinspiegel gefunden (5, 2o, 29, 3o, 91), der 5 mg% kaum übersteigt (5), dessen Höhe ausser vom Zufluss auch von der Exkretionsleistung der Leber abhängig ist und insofern mit dem Grad der Erythrozytenlebensdauerverkürzung nicht streng korreliert (2o, 29, 3o). In unserem Material ist Bilirubin in der Gruppe V mit Hyperhämolyse ein sicheres Zeichen, in den anderen Gruppen dagegen tritt es inkonstant und ohne erkennbare Beziehung zum Ausmass der Hämolyse auf.

Über die Höhe und die Konstanz einer Erhöhung des Eisenspiegels bei Hämolyse wird in der hämatologischen Literatur wenig berichtet, GEHRMANN (29) betont die Abhängigkeit auch von der Resorption, BÜCHMANN (15) beschreibt den enormen Eisenbedarf bei der, eine Hämolyse-kompensierenden Erythropoese, eindrucksvoll mit Abfall des Serumeisenspiegels bei der Vitamin-B12-Therapie der perniziösen Anämie. Vielleicht ist dies der Grund, warum in unserem Material in der Gruppe der Hyperhämolyse Eisen überhaupt nur 1mal über die Norm vermehrt ist, während in den anderen Gruppen jeweils ein Drittel der Untersuchten erhöhte Eisenspiegel hat, ohne erkennbare Beziehung zum Grad der Hämolyse. Bei Umrechnung der Eisenkonzentration in die absolute Grösse des gesamtzirkulierenden Plasmaeisens wird die Abhängigkeit des Eisens vom Hämolysegrad deutlicher:

in den Gruppen besteht jetzt eine angepasste Beziehung zu T 1/2 51 Cr, wobei die Trefferquote in der Gruppe II mit leicht verkürzter Erythrozytenlebensdauer aber "zu gut" erscheint. Jedenfalls ist bei unseren Fällen Eisen kein sehr nützlicher Parameter.

Unter den Kompensationszeichen fand GEHRMANN (29) den Ansteig der Retikulozyten in seiner Untersuchungsreihe als das verlässlichste Kriterium in der Anzeige einer hämolytischen Anämie, in Bestätigung der Mitteilungen anderer Autoren (5, 2o, 27, 46, 66, 83, 91). Das Verhalten der Retikulozytenzahlen ist überdies wichtig in der Erfassung einer aplastischen Krise bei bestehender Hämolyse (78). Die diagnostische Treffsicherheit der Retikulozytose wird lediglich durch die gleiche Reaktion bei einer Blutungsanämie eingeschränkt (78, 83). In unserer Untersuchungsreihe haben die Retikulozyten eine besondere Dignität bezüglich der Zuordnung zu den verschiedenen T 1/2 51 Cr-Erythrozytenlebensdauerzeiten (Vergleiche Abbildung 11 im Anhang, treppenförmiger Anstieg von Gruppe I zu V), wobei bemerkenswert ist, dass die Treffsicherheit in der Hyperhämolyse-Gruppe V 1oo% beträgt. Es stören die noch grosse Anzahl (7/15 = 47%) erhöhter Retikulozytenzahlen bei nur leichter Vitareduktion (in Gruppe II) und erst recht die Tendenz zu einer geringen Retikulozytose bei normaler Vita (Gruppe I). Vielleicht gibt die Überlegung von BARTOS (4) eine Erklärung:
" In my experience, most of the confusion about reticulocytosis arises in the hospitalized patient with malnutrition (alcoholic, etc.) who receives a dietary folic acid supplement and is recuperating from an unrecognised megaloblastic process." Eine andere Überlegung schliesst die in Kliniken nicht unbeträchtlichen Blutabnahmen für Laborbestimmungen ein. WINTROBE (91) hat berechnet, dass täglich physiologischerweise o,83% des Blutes, etwa 5oml, beim Durchschnitts-Erwachsenen erneuert werden. Diese Blutmenge wird bei stationären Patienten oft an einem Tag und häufig mehrfach in einer Woche abgenommen, so dass man aus der Verdoppelung der täglichen Bluterneuerung durchaus einen Stimulus für das Knochenmark ableiten kann.

Diese Einschränkungen gelten auch für die direkten Messungen der Erythropoese im Sternalmark, von denen in Tabelle 5 nur die Gesamtzahl roter Vorstufen, das erythropoetische Areal (BOCK) dargestellt ist. Die Einschränkung gilt für die Verdoppelung des Normwertes (im Mittelwert) in Gruppe I und für hochzahlige "Ausreisser" in Einzelfällen in allen anderen Gruppen. Der Mittelwert in Gruppe V entspricht mit der etwa 7fachen Steigerung der Norm sehr gut der maximalen Erythropoeseleistung, die auf das Sechs- bis Achtfache der Norm gesteigert werden kann (19). Entsprechend ist die Hyperplasie der roten Reihe im Knochenmark mit Verschiebung des Verhältnisses R/W ein wohlbekannter Befund bei Hämolyse (5, 8, 2o, 3o, 75, 91).

Der Plasmaeisenumsatz, als einzigster Wert der Ferrokinetik mit Radioeisen in Tabelle 5 aufgeführt, entspricht der erythropoetischen Produktionssteigerung, nachdem übereinstimmend angenommen wird (11, 31, 36, 41, 42, 71, 73), dass der Plasmaeisenumsatz die gesamte Proliferationsaktivität der erythropoetischen Zellen misst. In der zitierten Literatur wie in unserer Untersuchungsreihe besteht demnach eine gute Übereinstimmung zwischen der mit Radioeisen gemessenen und der im Sternalmark gezählten Erythropoesesteigerung.

Es war einleitend zu diesem Kapitel bemerkt worden, dass in Tabelle 5 nicht nur Summen in der vertikalen gebildet werden können (wie bisher beschrieben), sondern auch in der horizontalen: d.h. es lässt sich feststellen, wie oft und in welcher Paarung sich bei einem Patienten Hämolyseparameter kombinieren - und dies in Abhängigkeit von der jeweiligen Vitaverkürzung.

Die 34% positiver Hämolysezeichen in Gruppe I sind sicher falsch: Fehler der kleinen Zahl, überschätzte Erythropoese, LDH wohl nicht erythrozytären Ursprungs, LDH-Isoenzymmuster eher aus der Leber stammend.

Solche Fehleinschätzungen und störende Fremdeinflüsse verringern sich mit zunehmender Vitaverkürzung, sind in Gruppe II wohl noch spürbar, verfälschen dann aber immer seltener das Bild. So kann man positive Zeichen einer Hämolyse in Gruppe III (T 1/2 51Cr 16-2o Tage) bei etwa der Hälfte der Untersuchten, in Gruppe IV (T 1/2 51 Cr 11-15 Tage) bei 6o% und in Gruppe V (Vita auf 1o und weniger Tage, hier auf 4-1o Tage verkürzt) bei 8o% der Patienten feststellen.

BEGEMANN (5) bemerkt dazu, dass Hämolysesymptome erst bei einer Lebenszeitverkürzung von T 1/2 unter 2o Tagen in Erscheinung treten. GEHRMANN (29, 3o) hat T 1/2 51 Cr mit Retikulozytenzahlen korreliert und dabei eine recht gute Beziehung gefunden. Retikulozytosen waren konstant jedoch nur in T 1/2 51 Cr-Gruppe nachweisbar, die unserer Gruppeneinteilung IV und V entsprechen. PRIBILLA (73) hat seine Fallsammlung erythrokinetischer und laborchemischer Daten statistisch nicht ausgewertet. Andere Vergleichsliteratur war in dieser Hinsicht unergiebig, ausser unveröffentlichte Daten (33) mit gleichem Ergebnismuster wie in dieser Arbeit.

Bezüglich der möglichen Kombinationen einzelner Hämolysezeichen müssen diese nach ihrer Dignität gruppiert werden. Als alleiniger Wert können für Hämolyse sprechen: aufgebrauchtes Haptoglobin, LDH-Isoenzymmuster 8 (= Fraktion 1) und hohe Gesamt-LDH (jeweils andere Herkunft ausgeschlossen).

Eine Retikulozytose ohne nachweisbare Blutung hat hohe Beweiskraft, vor allem, wenn sie mit einem Hämolysezeichen im engeren Sinne, z.B. erhöhtem Bilirubin, kombiniert auftritt. Diese Kombination von LDH-Isoenzymmuster 8, erhöhter LDH und/oder niedrigem Haptoglobin bedeutet in den meisten Fällen eine Vitareduktion auf niedriger als T 1/2 51 Cr 18 Tage, oft sogar niedriger als 15 Tage. Ohne Nachweis der letzt genannten Parameter können erhöhte Retikulozytenzahl und angestiegenes Bilirubin eine Erythrozytenlebenszeitverkürzung in der Grössenordnung von etwa T 1/2 51 Cr 18-23 Tage anzeigen. Je weniger stark die Hämolyse ausgeprägt ist, um so eher kann ein erhöhter Eisenspiegel die Kombinationsmöglichkeiten erweitern. Vielleicht wird Eisen bei nicht so deutlich kompensatorisch angeregter Erythropoese weniger stark verbraucht. Insgesamt ist in dem Bereich der leichten Vitaverkürzung die laborchemische Diagnostik sehr eingeschränkt und in der Mehrzahl der Fälle wird eine latent gesteigerte Hämolyse maskiert bleiben. Deshalb ist als empfindlichste Methode zum Nachweis eines latent gesteigerten Blutumsatzes weiterhin nur die direkte Erythrozytenlebensdauerbestimmung zu empfehlen (SCHLEGEL, 77; BÖTTNER und SCHLEGEL, 12).

7.2. Besonderheiten des LDH-, bzw. LDH-Isoenzym-Systems

Da es zur Aufgabenstellung dieser Arbeit gehörte das Auftreten der LDH-Isoenzyme in Abhängigkeit vom gemessenen Grad der Hämolyse zu untersuchen, soll dieser Komplex gesondert dargestellt werden.

7.2.1. Unterschiede zwischen den Fällen mit Isoenzymmuster 8 und 9: allgemeine Hämolyseparameter

Muster 8 findet sich bei 18 Patienten (Tabelle 7, Abbildung 17), 2mal in Gruppe II, 2mal in Gruppe III, 6mal in Gruppe IV, 8mal in Gruppe V. Bei 7 Kranken liegt eine korpuskuläre hämolytische Anämie vor (5 hereditäre Sphärozytose, 1 Thalassaemia minor, 1 nicht sphärozytäre hämolytische Anämie), bei 4 Fällen besteht eine extrakorpuskulär bedingte Hämolyse, 1mal ist eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie vertreten, 2 Patienten haben ein Tumorleiden bzw. eine Hämoblastose, 1mal kommt eine Osteomyelosklerose vor, in 4 Fällen besteht eine Erkrankung der Leber ("Parenchymschaden" bis dekompensierte Leberzirrhose). Am auffälligsten ist an dieser Diagnosensammlung, dass von den 8 Kranken mit hereditärer Sphärozytose 5 ein Isoenzymmuster 8 aufweisen.

Als weitere Auffälligkeit wird notiert, dass 11 der 18 Patienten mit Muster 8 keine Erhöhung der Gesamt-LDH aufweisen, darunter 5mal bei korpuskulären Defekten (4 hereditäre Sphärozytose, 1 Thalassaemia minor) und 3mal bei extraerythrozytär bedingter Hämolyse.

Bei 9 der 11 Kranken mit Iso-LDH-Muster 8 ohne erhöhte Gesamt-LDH liegt eine Haptoglobinbestimmung vor (bei den beiden Lebererkrankungen wurde der Haptoglobinspiegel nicht verwertet): in 7 Fällen ist Haptoglobin erniedrigt oder aufgebraucht.

1mal (Patient Nr.25, H.T. mit akut aufgetretener hämolytischer Anämie) wurde erythrokinetisch erst 4 Wochen nach Krankheitsgeginn untersucht. Zu diesem Zeitpunkt war das zuvor aufgebrauchte Haptoglobin bereits wieder angestiegen.

Bei einem der Fälle mit LDH-Isoenzymmuster 8 ohne Steigerung der Gesamt-LDH, aber mit niedrigem Haptoglobin (Nr.48, S.H., Hämolyse nach Transfusionszwischenfall) erfolgte die erythrokinetische Untersuchung ebenfalls erst 1 Monat nach dem akuten Ereignis. Während der akuten Krankheitsphase war die Gesamt-LDH-Aktivität deutlich gesteigert, zum Untersuchungszeitpunkt aber bereits wieder normalisiert.

Diese beiden Beispiele zeigen, dass ein LDH-Isoenzymmuster 8 ohne gesteigerte Aktivität der Gesamt-LDH nicht nur bei einer perniziösen Anämie (1o), sondern auch bei hämolytischen Anämien mit zeitlichem Abstand(hier 4 Wochen)zum Höhepunkt bzw. Einsetzen einer hämolytischen Krise nachweisbar sein kann.

Wie verhält sich das LDH-Isoenzymmuster 9? Bei 21 Patienten lässt sich Muster 9 nachweisen. In 5 Fällen ist ein Zusatz zu Muster 9 notiert, der bei Zusatz B oder einer zusätzlichen anderen Zahl jeweils auf einen nicht erythrozytären, sondern meist hepatogenen Ursprung hindeutet (25,26). Diese 5 Fälle wurden nachträglich gestrichen und in der weiteren tabellarischen Dokumentation nicht mehr aufgeführt. Unter den jetzt noch 16 Patienten in Tabelle 7 sind 3 Fälle mit GLDH-Mangel, 2 mit hereditäter Sphärozytose, 1 mit Thalassaemia minor, 7 mit Tumoren oder Hämoblastosen, 1 mit Osteomyelosklerose, 1 mit terminaler Niereninsuffizienz, 1 mit dekompensierter Leberzirrhose. Insgesamt in 6 Fällen mit korpuskulär bedingter Hämolyse steht das Fehlen extraerythrozytärer Hämolyseerkrankungen gegenüber.

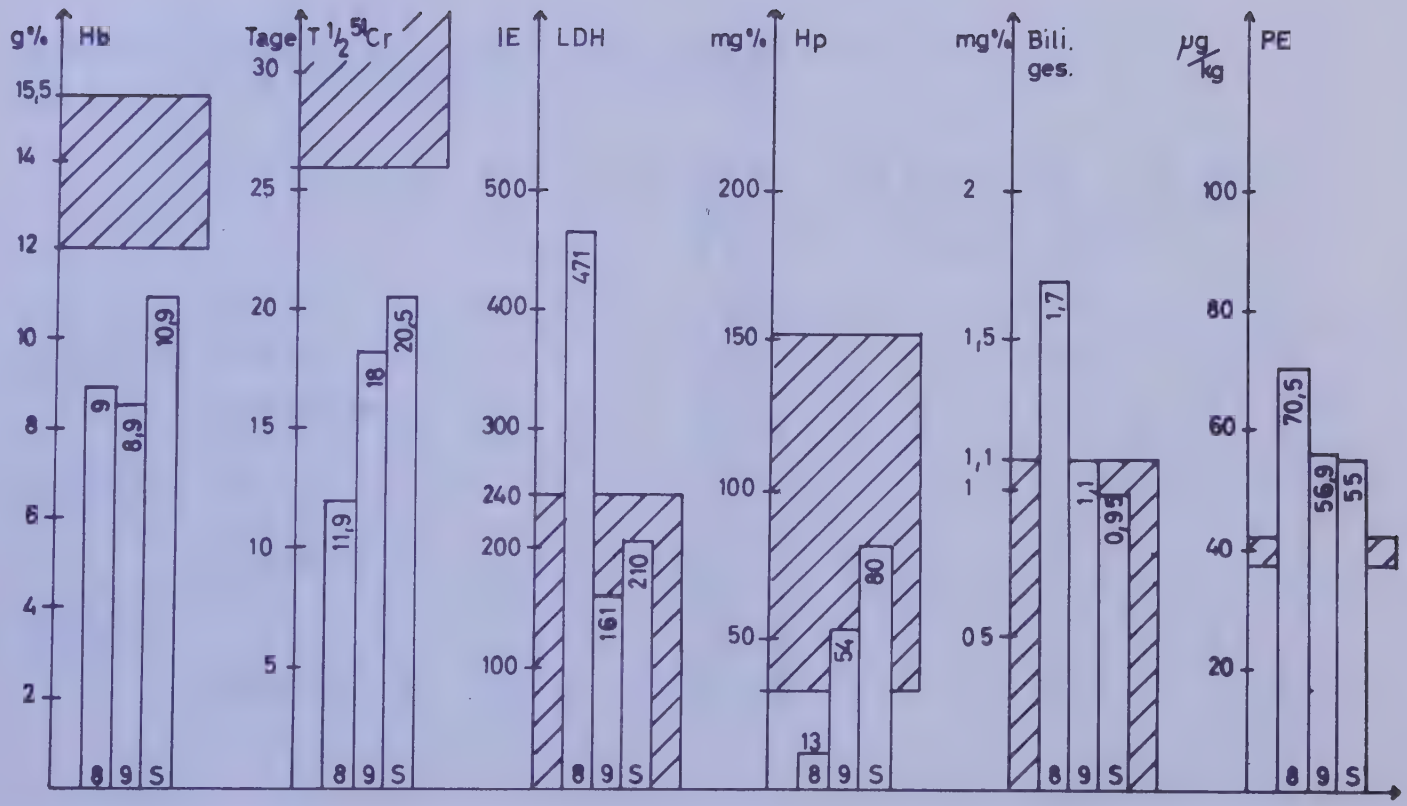
Unter diesen 16 Patienten mit Muster 9 ist nur 1mal eine erhöhte Gesamt-LDH nachzuweisen: Patient Nr.3o mit metastasierendem Karzinom. 15 Kranke haben keine LDH-Erhöhung, unter diesen wird Haptoglobin bei insgesamt 11 vorliegenden Werten nur in 3 Fällen erniedrigt gefunden. Unter den 8 Patienten mit nicht erniedrigtem Haptoglobin schwankt T 1/2 51 Cr zwischen 24 und 12 Tagen mit einem Mittelwert von 19,7 Tagen. Nur 2mal werden dabei Vitawerte von oder unter T 1/2 = 18 Tagen (unter der üblicherweise kein Haptoglobin mehr nachweisbar ist) gemessen. Das bedeutet, dass das LDH-Isoenzymmuster 9, also das gleichzeitige Vorkommen der Fraktionen 1 und 2, in aller Regel bei weniger schwer verlaufenden Hämolysen vorkommt. Dies zeigt auch die bevorzugte Nachweisbarkeit des Musters 9 in den T 1/2 51 Cr-Gruppen II und III.

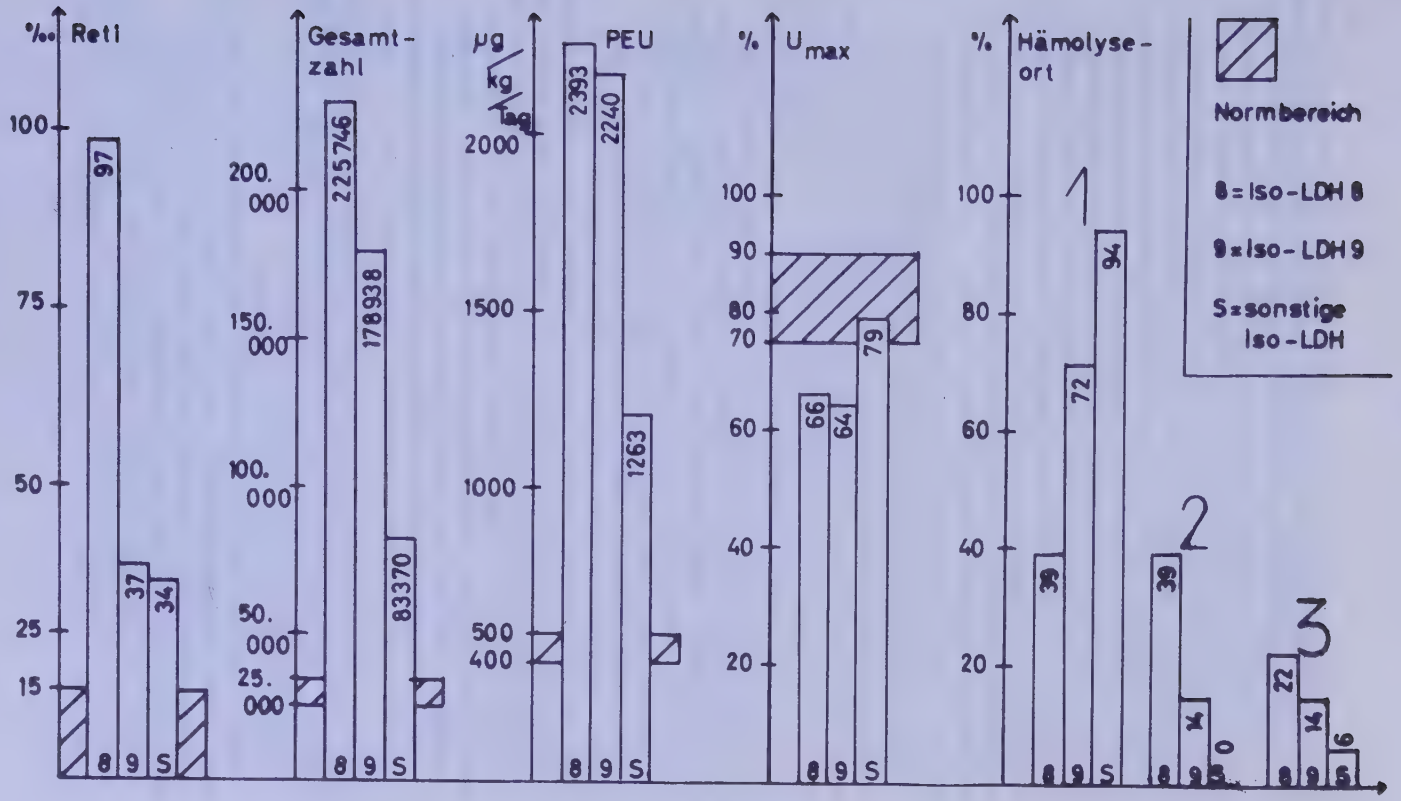
Tabelle 7: Verhalten der Hämolyseparameter (Mittelwerte) bei Ordnung nach den LDH-Isoenzymmustern 8, 9 oder sonstige.

		Hb g%	T 1/2 ^{51}Cr	LDH IE	Hp mg%	Bili ges mg%	PE µg/kg	Reti %o	Gesamtzahl roter Vorstufen	PEU µg/kg Tag	U max % am Tag	Hämolyseort 1 2 3
LDH-Isoenzymmuster 8	Mittelwert	9,o	11,9	471	13	1,7	7o,5	97	225746	2393	66	1: 5 2: 7 3: 4
	pathol.Werte	13	18	6	12	8	13	14	13	14	6	
	unters.Pat.	18	18	18	15	13	18	17	15	15	13	
LDH-Isoenzymmuster 9	Mittelwert	8,5	18	161	54	1,1	56,9	37	178938	224o	64	1: 4 2: 1 3: 2
	pathol.Werte	14	16	1	3	6	8	12	5	1o	6	
	unters.Pat.	16	16	16	11	15	14	15	12	1o	12	
andere LDH-Isoenzymmuster	Mittelwert	1o,9	2o,5	21o	82	o,95	55	34	8337o	1263	79	1: 7 2: 1 3: O
	pathol.Werte	12	4	5	4	2	11	11	8	11	6	
	unters.Pat.	2o	2o	2o	9	1o	19	19	12	15	17	

Abbildung 17:

Verhalten der Hämolyseparamter (Säule = Mittelwert) bei Ordnung nach den LDH-Isoenzymmustern 8, 9 oder sonstige Muster (graphische Darstellung der Tabelle 7).


g%
Hb
15,5
14
12
10
8
6
4
2
9
8,9
10,9
8
9
S
Tage
T 1/2 51Cr
30
25
20
15
10
5
11,9
18
20,5
8
9
S
IE
LDH
500
400
300
240
200
100
471
161
210
8
9
S
mg%
Hp
200
150
100
50
13
54
80
8
9
S
mg%
Bili. ges.
2
1,5
1,1
1
0 5
1,7
1,1
0,95
8
9
S
µg/kg
PE
100
80
60
40
20
70,5
56,9
55
8
9
S


‰ Reti
100
75
50
25
15
97
37
34
8 9 S
Gesamt-
zahl
200.
000
150.
000
100.
000
50.
000
25.
000
225746
178938
83370
µg/kg/Tag
2000
1500
1000
500
400
2393
2240
1263
PEU
% Umax
100
90
80
70
60
40
20
66
64
79
% Hämolyse-
ort
39
72
94
39
14
0
22
14
6
Normbereich
8 = Iso-LDH 8
9 = Iso-LDH 9
S = sonstige
Iso-LDH

Bei stärkerer Hämolyse erreichen weniger Erythrozyten ein höheres Lebensalter als gerade bei geringer Vitareduktion. Deshalb stellt sich die Frage, ob das unterschiedliche Auftreten von Muster 8 und 9 eventuell Beziehungen zum Erythrozytenalter und damit zur Substrat- und Enzymausstattung der roten Blutkörperchen hat: Muster 8 (Fraktion 1 allein) bei schwerer Hämolyse mit jüngeren Erythrozyten; Muster 9 (Fraktion 1 und 2 gleichzeitig) bei weniger deutlich gesteigerter Erythrozytendestruktion mit vergleichsweise weniger stark "verjüngter" Erythrozytenpopulation. Das Verhalten der übrigen Hämolyseparameter, jeweils für die LDH-Isoenzymmuster 8 und 9 und andere Muster ist in Tabelle 7 und Abbildung 17 dargestellt, wobei wegen der besseren Übersichtlichkeit bei bekannter grosser Streuung nur die Mittelwerte angegeben sind. Die auch sonst beweisbare stärkere Hämolyse der Fälle mit Isoenzymmuster 8 ist gut erkennbar.

7.2.2. Unterschiede zwischen den Fällen mit Isoenzymmuster 8 und 9: Hämolysetyp bei den Körperoberflächenmessungen

JANDL et al.(44) haben ^{51}Cr markiertes Hämoglobin intravenös injiziert und keinen auffallenden Aktivitätsanstieg über den Organen gesehen. Nach diesem Modellversuch gilt als gesichert, dass eine ubiquitär-intravasal ablaufende Hämolyse dadurch gekennzeichnet ist, dass die Organaktivitätskurven trotz kurzer T 1/2 51 Cr nicht ansteigen. Aktivitätsanstiege über der Milz allein, dem Knochenmark allein oder über Milz und Leber gleichzeitig werden als "lienaler", "medullärer" oder "lienal-hepatogener" Hämolysetyp mit entsprechender organgebundener Erythrozytensequestration eingeteilt (29). Der rein medulläre Typ ist sicher selten (29) und wurde im Material dieser Arbeit auch nicht gefunden. Unter den 32 tabellarisch erfassten Fällen ohne Organanstiege, die alle als intravasale Hämolyse zusammengefasst sind, dürfen 17 Untersuchungen nicht gewertet werden, bei denen die Lebensdauer der roten Blutkörperchen entweder gar nicht (3 Fälle) oder nur gering bis T 1/2 51 Cr = 2o Tage (14 Fälle) verkürzt ist. In diesen T 1/2-Bereichen ist noch nicht mit einem Aktivitätsnachweis über den Organen zu rechnen. Diese 17 Fälle sind in den tabellarischen Zusammenstellungen der Ergebnisse der Körperoberflächenmessungen (Tabelle 8) nicht mehr enthalten.

Tabelle 7 lässt bereits erkennen, dass das Hämolyse-typische LDH-Isoenzymmuster 8 bei lienaler Erythrozytensequestration überwiegt, während Muster 9, aber auch andere Muster, bevorzugt bei ubiquitär-intravasaler Hämolyse auftreten.

In Tabelle 8 ist dies für die drei verschiedenen Hämolysetypen noch einmal zusammengestellt, auch mit Vergleich zu den verschiedenen anderen Hämolyseparametern. Besonders eindrucksvoll zeigt sich das Überwiegen der LDH-Isoenzymkonstellation 8 bei einer retikuloendothelialen Erythrozytensequestration in Milz und/oder Leber, wenn die Hämolysetypen 2 (lienal) und 3 (lienal-hepatogen) zusammengefasst und dem Typ 1 (intravasal) gegenübergestellt werden:

Iso-LDH 8 überwiegt mit 11 von 15 Fällen bei Erythrozytenabbau im RES gegenüber 5 von 16 Fällen bei intravasaler Hämolyse.

Dies ist um so erstaunlicher, als gerade bei einem Erythrozytenabbau im RES, insbesondere bei rein lienaler Hämolyse, gewöhnlich keine LDH-Erhöhung zu verzeichnen ist (78). Vielmehr gilt die gesteigerte LDH-Aktivität als Zeichen eines intravasalen Erythrozytenuntergangs (79). Tatsächlich haben 6 Kranke in der Gruppe mit lienaler Erythrozytendestruktion und 1 Patient mit hepato-lienalem Abbau, zusammen also 7 von 11 Patienten mit Erythrozytensequestration im RES trotz nachweisbarem LDH-Isoenzymmuster 8 keine Erhöhung der Gesamt-LDH. Oder anders ausgedrückt: bei rein lienalem Abbau roter Blutkörperchen findet sich nur 1mal unter 8 Patienten eine gesteigerte Gesamt-LDH-Aktivität (Patient Nr.46, K.J., paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie), dagegen aber bei allen 8 Kranken ein Isoenzym, 7mal als Muster 8, 1mal als Muster 9. Das Auftreten einer erhöhten Gesamt-LDH bei Patient K.J. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie ist verständlich: bei dieser Erkrankung ist eine intravasale Hämolyse führendes Prinzip (90), der hier nachgewiesene Aktivitätsanstieg über der Milz ist nicht erklärbar.

Das Besondere ist, dass das Hämolyse-spezifische Muster 8 der LDH-Isoenzyme dabei aufgespürt werden kann, unabhängig von einer Steigerung der LDH-Gesamtaktivität. Das Isoenzym muss dabei einer bereits eingetretenen sekundären Hämoglobinämie (nach Überschreiten der RES-Kapazität) entstammen. Als Beweis dafür lässt sich anführen, dass alle 6 Kranken mit lienalem Erythrozytenabbau bei denen Haptoglobin gemessen wurde, einen fast vollständigen Haptoglobinverbrauch aufweisen.

Dieser Trend - die Hämolyse-typische LDH-Isoenzymkonstellation tritt unabhängig von einer nachweisbaren Aktivitätssteigerung der Gesamt-LDH auf - lässt sich auch von einem anderen Ansatz her aufzeigen. Die hereditäre Sphärozytose ist das Musterbeispiel eines extravaskulären lienalen Hämolysetyps (5,6,79), so wie die mechanische Erythrozytenalteration bei Herzklappenprothese als Beispiel der reinen intravasalen Hämolyse gilt (65, 79). Während bei letzterem hohe LDH-Werte gemessen werden (65, 79), sind sie bei der hereditären Sphärozytose meist weniger deutlich erhöht (5, 79) oder gar nicht angestiegen (78, 79). Unsere 8 Fälle mit Kugelzellanämie, in Tabelle 9 zusammengefasst, zeigen in 7 Fällen normale LDH-Werte, obwohl bei 7 Untersuchungen Haptoglobin fast ganz aufgebraucht ist. Nur 1mal ist die LDH hoch; verständlicherweise, denn Patient Nr.53, G.F. hat mit einem T 1/2 51 Cr von nur 4 Tagen einen schweren hämolytischen Schub der Erkrankung (und dabei auffälligerweise in den Körperoberflächenmessungen als einzigster der Kranken mit Kugelzellanämie einen gemischt lienal-hepatogenen Hämolysetyp).

Tabelle 8: Verhalten der Hämolyseparameter (Mittelwerte) bei Ordnung nach dem Hämolyseort.

Hämolyseort		Hb g%	T 1/2 ^{51}Cr	LDH IE	Hp mg%	Bili ges mg%	PE µg/kg	Reti ‰	Gesamtzahl roter Vorstufen	PEU µg/kg Tag	U max % am Tag	Iso-LDH Gruppe 8 9 andere
1: intravasal	Mittelwert	1o,1	14,4	2o2	29,2	1,21	57	57	84717	19o2	63	8: 5 9: 4
	pathol.Werte	12	15	4	5	3	8	11	5	11	8	a: 6
	unters.Pat.	15	15	15	1o	9	15	15	1o	11	13	
2: lienal	Mittelwert	8,6	1o,4	338	4,8	1,95	79	136	14959o	3633	78	8: 7 9: 1
	pathol.Werte	6	8	1	6	4	7	7	6	6	1	a: O
	unters.Pat.	8	8	8	6	6	8	7	6	6	5	
3: gemischt lienal-hepatogen	Mittelwert	6,7	11	74o	14,3	1,13	81	71	2779o4	1426	5o	8: 4 9: 2
	pathol.Werte	7	7	4	5	2	6	5	5	6	3	a: 1
	unters.Pat.	7	7	7	6	6	7	6	7	6	5	
2+3: lienal + gemischt lienal-hepatogen	Mittelwert	7,7	1o,7	539	9,5	1,54	81	1o4	188747	2529	64	8:11 9: 3
	pathol.Werte	13	15	5	11	6	13	12	11	12	4	a: 1
	unters.Pat.	15	15	15	12	12	15	15	13	12	1o	

Tabelle 9: Verhalten der Hämolyseparameter bei 12 Patienten mit hereditärer Sphärozytose.

Diagnose		Hb g%	T 1/2 ^{51}Cr	LDH IE	Hp mg%	Bili ges. mg%	PE µg/kg	Reti ‰	Gesamtzahl roter Vorstufen	PEU µg/kg/Tag	U max. % am Tag	Iso-LDH Gruppe 8 9 andere	Hämolyseort 1 2 3
hereditäre Sphärozytose	Mittelwert	12	12,9	227	5,7	1,9	63	73	388274	2539	79	8: 5 9: 2 a: 1	1: 1 2: 5 3: 1
	path.Werte / unters.Pat.	4/8	8/8	1/8	7/7	6/8	5/7	8/8	6/6	4/4	1/3		

5mal ist das Iso-LDH-Muster 8 aufgeführt, 4mal bei normaler LDH. Bei 2 Fällen mit kaum verkürzter Erythrozytenvita tritt das Muster 9 auf, 1mal stört ein nicht Hämolyse anzeigendes Muster. Weitere Daten der Gruppe mit hereditärer Sphärozytose sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Es ist bekannt, dass Hämoglobin-Haptoglobin- und Hämoglobin-Hämopexin-Komplexe mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten aus der Blutbahn vorwiegend in die Leber transportiert und dort katabolisiert werden (Literatur: 13). Auch für die LDH und ihre Isoenzyme besteht eine Avidität zum RES (79). Wahrscheinlich ist das der Grund, warum die LDH bei intralienalem Erythrozytenabbau nicht nennenswert dem allgemeinen Kreislauf zufliesst, sie wird am Ort der Freisetzung verstoffwechselt.

Es ist weiter oben dargelegt worden, dass die LDH-Isoenzyme unterschiedliche Verschwinderaten haben, wobei die Fraktion 1 (das Muster 8) die längste Halbwertszeit aufweist. Daran ist auch zu denken, wenn man nach einer Erklärung für das Vorkommen des Musters 8 ohne Erhöhung der Gesamt-LDH sucht, gerade bei extravasaler, organgebundener Erythrozytensequestration: bei stetigem Zufluss kann es sich um eine relative Konzentrierung infolge langsamen Abstroms handeln. Jedenfalls ist diese Konstellation - allerdings bei vorwiegend intramedullärer Hämolyse - auch bei der perniziösen Anämie im zeitlichen Verlauf aufgezeigt worden (1o): im unbehandelten Zustand hohe Gesamt-LDH, vorwiegend Fraktion 1 des Isoenzyms; nach Vitamin-B12-Therapie Normalisierung der Gesamt-LDH, weiterhin pathologisches Isoenzymmuster unter Betonung der Fraktion 1 (unser Muster 8); erst nach einigen Wochen Angleichung der Fraktion 2 an die Fraktion 1 (unser Muster 9), wobei der Quotient LDH-1 : LDH 2 um 1,o schwankt.

8. Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Es werden die Physiologie der normalen Erythrozytenreifung, -alterung und -mauserung und die Pathophysiologie eines gesteigerten Erythrozytenabbaus geschildert. Die Hämolyseparameter - Hämolysezeichen im engeren Sinn und Kompensationszeichen - werden besprochen, ihre Wertigkeit abgeschätzt, ihre Bestimmungsverfahren und Normwerte angegeben. Dabei wird besonders auf die Laktatdehydrogenase LDH und ihre Isoenzyme eingegangen. Die nuklearmedizinischen Verfahren der Erythrozytenlebensdauerbestimmung mit Radiochrom (einschliesslich der Suche nach dem Hämolyseort), des Eisenstoffwechsels mit Radioeisen (Ferrokinetik) und die kombinierte Technik (Erythrokinetik) werden dargestellt.

Unter ursprünglich 75 Patienten, bei den T 1/2 ^{51}Cr, LDH- und LDH-Isoenzymbestimmungen vorlagen, wurden 54 Patienten ausgewählt, bei denen die hämatologische Befunddokumentation ausreichend erschien und bei denen erhöhte LDH-Werte oder nachweisbare LDH-Isoenzymkonstellationen im Sinne der Hämolyse bestanden und nicht durch andere Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, vorgetäuscht wurden. Die Laborergebnisse sind "bereinigt", z.B. sind erhöhte Bilirubinspiegel oder erniedrigte Haptoglobinspiegel bei gleichzeitig bestehender Lebererkrankung nicht in die tabellarischen und graphischen Ergebnisdokumentationen aufgenommen worden.

Bei der Zusammenstellung der Ergebnisse wurde nach dem Grad der Erythrozytenlebensdauerverkürzung geordnet, wobei folgende Gruppen gebildet werden konnten:

Gruppe I: Vita normal, T 1/2 26 Tage und mehr, 4 Fälle
Gruppe II: Vita leicht verkürzt, T 1/2 21-25 Tage, 15 Fälle
Gruppe III: Vita mässiggradig verkürzt, T 1/2 16-2o Tage, 13 Fälle
Gruppe IV: Vita deutlich verkürzt, T 1/2 11-15 Tage, 13 Fälle
Gruppe V: Vita stark verkürzt, T 1/2 1o Tage u.weniger, 9 Fälle.

Bei Berücksichtigung aller Hämolyseparameter ist Hyperhämolyse (T 1/2 51 Cr auf weniger als die Hälfte der Norm verkürzt, Gruppe V), dadurch gekennzeichnet, dass in der Regel alle Laborzeichen im Sinne des gesteigerten Erythrozytenabbaus verändert sind. Mit einer Ausnahme: der Eisenspiegel ist selten erhöht. Dazu wird überlegt, ob die stark angeregte Erythropoese mit entsprechendem Eisenbedarf das aus dem gesteigerten Erythrozytenabbau frei werdende Eisen kontinuierlich abschöpft, so dass gar kein Eisenstau im Serum auftreten kann.

Die Vitagruppen II-IV sind laborchemisch weit weniger gut charakterisiert und kaum unterscheidbar, die Kompensationszeichen werden häufiger und eindeutiger pathologisch gefunden (Retikulozyten!) als die Hämolysezeichen im engeren Sinne. Es erweisen sich lediglich Haptoglobin in Gruppe IV und III und das LDH-Isoenzymmuster 8 in Gruppe IV als sensitive Zeichen einer gesteigerten Erythrozytenmauserung.

Je geringgradiger der Erythrozytenabbau gesteigert ist (Gruppe II), um so seltener lassen sich laborchemisch Beweise für eine latent gesteigerte Hämolyse finden. In diesem Bereich der Vitaverkürzung geben am ehesten noch Retikulozyten und Zeichen der gesteigerten Erythropoese im Sternalmark (R/W) und in der Ferrokinetik (Plasmaeisenumsatz) Hinweise auf eine kompensatorische Mehrbildung von Erythrozyten. Da diese Konstellation teilweise aber auch in der kleinen Gruppe I mit normaler Erythrozytenlebensdauer nachweisbar ist, muss dieser Befund mit Zurückhaltung gewertet werden. Es ist möglich, dass die Folsäure-haltige Diät bei Klinikpatienten mit unerkanntem Folsäuremangel oder auch die häufigen Blutabnahmen für Laboruntersuchungen einen Stimulus für die Erythropoese darstellen, ohne dass ein wesentlich beschleunigter Erythrozytenabbau kompensiert werden muss.

Während die Aktivität der Gesamt-LDH nur bei schweren hämolytischen Zuständen eindeutig gesteigert ist, bevorzugt nur bei intravasaler Hämolyse, sind Hämolyse-anzeigende Isoenzyme der LDH auch bei weniger stark ausgeprägtem Erythrozytenabbau nachweisbar. Dabei findet sich diese Auffälligkeit: je stärker die Erythrozytenvita verkürzt ist, um so eindeutiger ist nur die LDH-Isoenzymfraktion 1 (Muster 8) bestimmbar, je geringer die Lebensdauerverkürzung ausgeprägt ist, um so eher sind die Fraktionen 1 und 2 (Muster 9) nebeneinander nachweisbar. Dieses umgekehrte Verhältnis ist nicht eindeutig zu erklären. Möglicherweise ist die Enzymausstattung unterschiedlich alter Erythrozytenpopulationen dafür verantwortlich: die stärkere Hämolyse mit entsprechend gesteigerter Erythropoese in Gruppe IV und V lässt mehr junge Erythrozyten im Kreislauf erwarten als der nicht so deutlich beschleunigte Untergang roter Blutkörperchen und die weniger stark angeregte Erythropoese in Gruppe II und III. Zu diesem interessanten Ergebnis dieser Arbeit sind weitere Untersuchungen notwendig, zumal in der durchgesehenen Literatur ausser bei BOCK et al. (1o) bisher nicht über diese auffällige Zuordnung der beiden erythrozytären LDH-Isoenzymfraktionen berichtet wurde.

Ein anderes wichtiges Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist der Befund einer nachweisbaren LDH-Isoenzymfraktion ohne Erhöhung der Gesamt-LDH. Vorausgehend hatten BOCK und Mitarb. (1o) in der Heilungsphase einer Vitamin-B12-behandelten perniziösen Anämie nach Normalisierung der LDH über eine nachdauernde Nachweisbarkeit der LDH-Isoenzyme berichtet.

Im Material dieser Arbeit finden sich 2 Fälle, bei denen jeweils 4 Wochen nach akutem Beginn einer Hämolyse wohl das Muster 8 der LDH-Isoenzyme nachweisbar, aber nicht die Gesamt-LDH erhöht ist. Bei einem der Fälle war die LDH-Gesamtaktivität zuvor gesteigert.

Dieses "Nachhinken" der Isoenzymfraktionen mag häufiger vorkommen, ist aber wohl keine gültige Erklärung für alle untersuchten Fälle. So finden sich unter 12 Patienten mit hereditäter Sphärozytose nur 1mal eine gesteigerte LDH-Gesamtaktivität (in einer rätselhaften Konstellation mit auch hepatogener Erythrozytensequestration), aber 5mal das Isoenzymmuster 8 und 2mal das Muster 9. Bei einer Ergebnisordnung nach dem Hämolyseort fällt auf, dass von 8 Patienten mit rein lienaler Hämolyse, bei denen in der Regel die LDH nicht erhöht ist (erhöht nur in 1 Fall) bei allen 8 Kranken ein LDH-Isoenzym-Nachweis zu führen ist, 7mal Muster 8, 1mal Muster 9. Von 15 Patienten mit Erythrozytensequestration in Milz oder Leber haben nur 5 eine erhöhte LDH, aber 14 eine nachweisbare Iso-LDH, 11 als Muster 8, 3 als Muster 9. Es ergibt sich dazu nur ein hypothetischer Erklärungsversuch: bei einem nur schwachen und am Verhalten der Gesamt-LDH nicht messbaren Zufluss an Erythrozytenenzymen vom Hämolyseort zum grossen Kreislauf bleiben durch relative Konzentrierung nur die Bestandteile mit längerer Halbwertszeit im Abtransport nachweisbar. Dies wäre die Fraktion 1 (das Muster 8) der LDH-Isoenzyme. Auch hierzu sind weitere Untersuchungen notwendig.

Jedenfalls können die vorliegenden Ergebnisse dazu ermutigen, bei Verdacht auf Hämolyse auch ohne LDH-Erhöhung nach Isoenzymen zu fahnden, wobei der Nachweis von Muster 8(Fraktion 1) schwere und/ oder bevorzugte Erythrozytensequestration im RES anzeigen kann und das Auffinden von Muster 9 (Fraktion 1 und 2 gleichzeitig) eher leichtere Lebensdauerverkürzungen der roten Blutkörperchen annehmen lässt.

9. Anhang: Ergebnisdokumentation

9.1. Tabelle 4

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse bei 54 Patienten.
Ordnungsprinzip (Gruppe I bis V) nach T 1/2 51 Cr:

Gruppe I: Vita normal, T 1/2 26 Tage und mehr, 4 Fälle
Gruppe II: Vita leicht verkürzt, T 1/2 21-25 Tage, 15 Fälle
Gruppe III: Vita mässiggradig verkürzt, T 1/2 16-2o Tage, 13 Fälle
Gruppe IV: Vita deutliche verkürzt, T 1/2 11-15 Tage, 13 Fälle
Gruppe V: Vita stark verkürzt, T 1/2 1o Tage u.weniger, 9 Fälle

Es bedeuten in der Rubrik Hämolyseort:

1 intravasal-ubiquitärer Hämolysetyp
2 lienale Erythrozytensequestration
3 gemischt lienal-hepatogene Erythrozytensequestration

Gruppe	lfd. Nr.	Pat. Kürzel Alter (Ja.) Geschlecht	Klinische Diagnose	Hb	Ery	T1/2 51 Cr	Iso-LDH	LDH
			Normbereich	12-15g%	4-5,5 Mill.	26 T. und mehr		bis 240 IE
I	o1	D.H. 29 männl.	GLDH-Mangel	13,8	3,66	30	9B	135
	o2	B.H. 26 weibl.	Lymphogranulomatose, Stadium IV	8,5	3,1	29	12 10	207
	o3	H.K. 15 männl.	M.Werlhoff	14,8	4,9	27	16 4	217
	o4	H.J. 51 weibl.	Osteomyelosklerose	8,8	3,72	26	15	334
			n	4	4	4	4	4
			m	11,5	3,8	28	8=o 9=o a=4	223
			s ±	3,3	8	2		86
	o5	R.T. 28 weibl.	Thalassaemia minor	10,8	4,29	24	8	110
	o6	M.S. 59 weibl.	Sideroachrestische Anämie GLDH-Mangel	6,7	2,3	24	9	84
II	o7	R.L. 57 männl.	Dekompensierte Leberzirrhose	15,3	3,2	24	9	188
	o8	D.E. 56 männl.	Hyperlipämie	13,5	3,8	24	6 10	114
	o9	D.G. 24 weibl.	Lymphogranulomatose Stadium IV	9,9	3,6	24	16 3	445
	1o	D.R. 29 weibl.	Lymphogranulomatose	10,9	3,8	24	6 10	83

Hapt. 34-153 mg%	Bili ges. bis 1,1 mg%	Fe ♀ 8o-11o ♂ 11o-14o µg%	PE 4o µg/kg	Reti bis 15%o	Zellzahl 5o.ooo-15o.ooo	R/W 15-35/1oo	Gesamtzahl d. roten Vorst. 25.ooo Zellen	PEU 5ooµg/kg Tag	Umax 75-9o% am 7. bis 12. Tag	Hämolyseort
25	o,7	116	53	2o	178.ooo	71	126.38o	793	8o 1o.Tag	1
367	o,4	41	34	28	-	-	-	167o	1oo 8.Tag	1
1o7	-	98	34	8	159.ooo	49	77.91o	-	-	1
-	o,8	1o5	77	-	11o.ooo	7	77o	214o	88 1o.Tag	-
3	3	4	4	3	3	3	3	3	3	3
166	o,6	9o	5o	19	116.ooo	42	68.353	1534	89	
12o	o,2	33	2o	1o	91.428	33	63.348	684	1o	
48	1,2	111	52	48	2o5.ooo	73	149.65o	1o4o	75 14.Tag	1
1o8	o,3	-	-	8	45.ooo	55	24.75o	824o	8o 18.Tag	1
-	-	17o	67	35	41.ooo	4o	16.4oo	17oo	1oo 8.Tag	1
13	1,2	142	49	14	-	-	-	115o	1oo 8.Tag	1
-	-	44	23	17	13o.ooo	22	27.95o	614	1oo 8.Tag	1
-	o,3	26	15	14	278.ooo	42	116.76o	6o8	94 8.Tag	-

Gruppe	lfd. Nr.	Pat. Kürzel Alter (Ja.), Geschlecht	Klinische Diagnose	Hb	Ery	T1/2 ^{51}Cr	Iso-LDH	LDH
				g%	Mill.	Tage		IE
	11	M.HJ. 22 männl.	Hereditäre Sphärozytose	14,6	4,35	23	9	132
	12	L.V. 75 weibl.	Panmyelopathie	6,8	1,9	23	5	137
	13	S.E. 49 weibl.	Leberparenchymschaden, unkl.Störung d. Fe-Stoffwechsels	11,1	3,5	22	8	16o
	14	H.E. 41 männl.	Verdacht auf Erythroblastose	6,6	2,2	22	9	175
II	15	W.L. 44 weibl.	Hereditäre Sphärozytose	11,5	3,94	22	9	11o
	16	W.M. 36 weibl.	GLDH-Mangel Schwerer Eisenmangelzustand	5	2,14	22	9	55
	17	W.H. 54 weibl.	Anämie bei terminaler Niereninsuffizienz	8,4	2,77	21	9	15o
	18	K.W. 6o männl.	Leberzellsiderose chron.Alkoholismus	14,8	3,58	21	6 9	1o5
	19	E.G. 33 weibl.	Eisenmangelanämie	1o	4,39	21	5D	12o
			n	15	15	15	15	15
			m	1o,4	3,3	22,7	8=2	144
			s ±	3,2	o,9	1,4	9=7 a=6	9o
	2o	B.F. 51 männl.	Erythroblastose	5,9	1,43	2o	9	15o
III	21	G.F. 36 männl.	Lungenfibrose (Hamman-Rich)	11,9	3,o5	2o	1o	17o

Hapt. mg%	Bili ges. mg%	Fe µg%	PE µg/kg	Reti %o	Zellzahl	R/W	Gesamtzahl d. roten Vorst.	PEU µg/kg Tag	Umax % am Tag	Hämolyseort
-	2,o	72	35	69	441.ooo	82	361.62o	113o	1oo 12.Tag	1
181	2,4	218	112	8	-	8	-	-	27 8.Tag	1
-	-	72	28	15	181.75o	61	11o.868	649	1o 1o.Tag	1
48	o,5	187	127	15	42.25o	45	19.o13	131o	14 14.Tag	1
7	1,4	81	44	86	-	-	-	12o5	58 13.Tag	2
135	o,4	26	23	3o	55.ooo	89	4oo.5oo	9o7	1oo 7.Tag	1
72	1,6	98	39	21	zellr.	145	-	-	4o 15.Tag	1
-	-	163	72	5	5o.ooo	39	19.5oo	482	61 12.Tag	1
5o	-	29	2o	8	-	68	-	724	1oo 12.Tag	1
1o	12	14	14	15	1o	13	1o	13	15	14
66	o,9	122	5o	26	186.4oo	59	124.7o1	1517	71	
59	o,8	78	34	24	158.733	35	143.91o	2o49	34	
54	2,6	219	-	18	757.ooo	141	1o67.37o	-	-	-
-	o,8	137	8o	16	7o.36o	157	11o.465	611	1oo 1o.Tag	1

Gruppe	lfd. Nr.	Pat. Kürzel Alter (Ja.) Geschlecht	Klinische Diagnose	Hb	Ery	T1/2 ^{51}Cr	Iso-LDH	LDH
				g%	Mill.	Tage		IE
	22	F.M. 64 weibl.	Osteoretikulo-Sarkomatose	9,5	2,59	19	8	235
	23	M.E. 39 weibl.	Thalassaemia minor	9,2	3,6	19	9	1oo
	24	H.A. 46 männl.	Komp.Leberzirrhose bei Alkoholismus	12,6	4,o	19	(9)B	15o
	25	H.T. 55 weibl.	Akut aufgetr. Häm. Anämie unklarer Ätiologie PCP	14,o	4,13	18	8	115
	26	E.A. 46 männl.	GLDH-Mangel	7,3	1,9	18	9	156
III	27	D.C. 47 weibl.	Chron.Hepatitis Beginnende Leberzirrhose	11,5	3,4	18	6	159
	28	H.J. 19 weibl.	Komp.Leberzirrhose mit hämolytischem Schub	8,o	1,8	17	9 7 1o	297
	29	K.H. 47 weibl.	Malignes Dickdarm-neurofibrom, Lebermetastasen	1o,3	3,75	17	15	531
	3o	S.R. 43 weibl.	Mammaca.mit multipl. Metastasen Endocarditis lenta	7,4	2,34	16	9	31o
	31	F.H. 53 männl.	Chron.Lymphadenose	4,6	1,91	16	9	25o
	32	S.G. 69 weibl.	Panmyelopathie GLDH-Mangel	5,5	1,9	16	1o	335
			n	13	13	13	13	13
			m	9,o	2,7	18	8=2	227
			s ±	3,o	o,9	1,6	9=5 a=6	116

Hapt.	Bili ges.	Fe	PE	Reti	Zellzahl	R/W	Gesamtzahl d. roten Vorst.	PEU	Umax	Hämolyseort
mg%	mg%	µg%	µg/kg	%o				µg/kg Tag	% am Tag	
2	o,5	151	9o	79	-	-	-	263o	7o 8.Tag	1
57	o,3	57	36	13	126.ooo	13o	163.8oo	819	76 14.Tag	1
-	-	83	42	5o	165.ooo	54	88.275	1745	7o 8.Tag	1
6o	1,o	72	39	7	3o.ooo	32	9.6oo	1o55	1oo 12.Tag	1
33	1,2	161	58	24	17.7oo	33	5.841	-	39 14.Tag	1
-	-	118	63	28	-	-	-	-	9o 1o.Tag	1
-	-	71	35	276	198.ooo	68	134.64o	1118	65 6.Tag	1
-	-	3o	16	44	-	-	-	-	-	-
-	o,5	96	47	58	-	-	-	-	-	-
17	1,1	18o	136	16	436.ooo	3	13.o8o	113o	7	3
12	o,9	283	111	14	28.87o	18	5.197	923	5o 6.Tag	3
7	9	13	12	13	9	9	9	8	1o	1o
34	1,o	128	63	49	2o3.214	71	177.585	1254	67	
24	o,7	71	35	71	245.149	58	339.251	646	29	

Gruppe	lfd. Nr.	Pat.Kürzel Alter(Ja.) Geschlecht	Klinische Diagnose	Hb	Ery	T1/2 ^{51}Cr	Iso-LDH	LDH
				g%	Mill.	Tage		IE
	33	L.X. 16 männl.	Hämophilie A Hämolyse unklarer Ursache	7,8	2,55	14	8	21o
	34	L.G. 45 weibl.	Lymphogranulomatose, Stadium IV	9,2	3,1	14	9	175
	35	B.H. 73 männl.	Dekomp. Leberzirrhose	11,o	3,3	14	9A	135
	36	K.E. 4o weibl.	M.Boeck mit Riesenmilz	11,2	4,o	14	5	221
	37	H.E. 56 weibl.	Methämoglobinämie bei Hb-Tübingen	15,4	4,82	14	5 12	132
IV	38	S.J. 7o männl.	Dekomp. Leberzirrhose	2,9	3,5	13	8	154
	39	K.G. 3o weibl.	Hereditäre Sphärozytose	14,1	3,91	13	16	121
	4o	S.E. 64 weibl.	Verdacht auf Retikulose	8,9	2,8	12	9	1o2
	41	O.H. 61 weibl.	Akute Leukose	6,1	2,35	11,5	8	34o
	42	W.S. 28 männl.	Hereditäre Sphärozytose	12,8	2,6	11	8	168
	43	R.R. 54 weibl.	Hereditäre Sphärozytose	12,2	3,1	11	8	16o
	44	S.L. 18 weibl.	Hereditäre Sphärozytose	1o,2	3,4	11	8	18o

Hapt. mg%	Bili ges. mg%	FE µg%	PE µg/kg	Reti %o	Zellzahl	R/W	Gesamtzahl d. roten Vorst.	PEU µg/kg Tag	Umax % am Tag	Hämolyseort
27	o,4	54	35	33	1o4.ooo	35	35.o88	167o	78 12.Tag	3
-	o,5	1oo	59	3o	76.ooo	56	42.56o	183o	1oo 12.Tag	3
-	-	162	78	19	-	-	-	3.ooo	3o 14.Tag	1
7	o,9	123	98	9	83.ooo	95	78.85o	1355	1oo 9.Tag	1
62	-	93	39	4o	-	-	-	1o2o	94 12.Tag	1
-	-	172	1o8	371	354.ooo	18	63.72o	216o	1oo 7.Tag	2
o	1,1	1o1	-	34	268.75o	84	225.75o	-	-	-
54	1,o	39	32	23	25.ooo	28	7.ooo	-	-	1
-	o,7	223	132	9	73.ooo	451	329.233	526o	8 12.Tag	1
4	4,3	184	11o	8o	29o.ooo	73	211.7oo	-	-	2
o	o,8	159	97	74	-	355	-	324o	-	2
o	2,o	82	32	84	269.ooo	5o	133.155	-	-	2

Gruppe	lfd. Nr.	Pat. Kürzel Alter (Ja.) Geschlecht	Klinische Diagnose	Hb	Ery	T1/2 ^{51}Cr	Iso-LDH	LDH
				g%	Mill.	Tage		IE
IV	45	M.E. 6o männl.	Osteomyelosklerose	6,6	2,1	11	9	18o
			n	13	13	13	13	13
			m	9,9	3,2	12,5	8=6	184
			s ±	3,5	o,8	1,5	9=3 a=4	59
	46	K.J. 44 männl.	Parox.n.H-globinurie Splenektomie vor 4J. Nebenmilz i. Milzszintigramm	7,1	2,2	1o	8	1.5oo
	47	N.R. 37 männl.	Dekomp. Leberzirrhose	9,5	3,1	1o	8	3o4
	48	S.H. 67 weibl.	Immunhämolyse bei Rh-Inkompaktibilität n.Transfusion	9,3	3,62	8	8	28o
	49	S.L. 59 weibl.	Hereditäre Sphärozytose	1o,3	3,3	8	8	156
V	5o	S.A. 49 weibl.	Nichtsphärozytäre Häm.Anämie	5,4	2,3	8	8	1.21o
	51	M.M. 66 weibl.	Erworbene Coombs-negative hämolytische Anämie	6,8	2,o	8	8	2o2
	52	U.T. 47 männl.	Osteomyelosklerose	6,5	2,o	5	8	2.213
	53	G.F. 4o weibl.	Hereditäre Sphärozytose	9,9	2,94	4	8	789
	54	W.R. 69 männl.	M.Waldenström	8,6	1,9	4	9	162
			n	9	9	9	9	9
			m	8,1	2,5	7,2	8=8	757
			s ±	1,8	o,7	2,4	9=1 a=o	716

Hapt. mg%	Bili ges. mg%	Fe µg%	PE µg/kg	Reti %o	Zellzahl	R/W	Gesamtzahl d. roten Vorst.	PEU µg/kg Tag	Umax % am Tag	Hämolyseort
-	o,5	78	7o	-	zellarm	21	-	413o	5o 1o.Tag	2
8	1o	13	12	12	9	11	9	9	8	12
18	1,2	121	74	67	171.417	115	125.316	2629	7o	
25	1,2	55	35	99	121.956	146	1o8.392	14oo	36	
13	1,9	78	58	12o	38.ooo	11o	41.8oo	274o	85 4.Tag	2
o	-	139	57	72	-	-	-	1o75	1o 1o.Tag	1
4	3,4	61	37	1o2	28.25o	17	4.8o3	184o	72 8.Tag	1
12	2,2	76	73	124	167.ooo	151	252.17o	458o	78 5.Tag	2
13	2,7	159	52	3o2	124.ooo	4oo	496.ooo	1722	-	3
o	-	14	8o	1o3	1oo.ooo	195	195.ooo	495o	78 4.Tag	2
o	-	129	141	-	256.ooo	81	2o7.36o	128o	15 9.Tag	3
17	1,2	12o	48	3o	5o9.ooo	225	1145.25o	-	-	3
13	3,1	76	19	1o8	167.5oo	15	25.125	-	-	1
9	6	9	9	8	8	8	8	7	6	9
8	2,4	94	63	12o	173.719	149	2o1.343	2598	56	
7	o,8	43	34	75	147.82o	123	358.39o	18oo	31	

9.2. Abbildung 1-16

Die graphischen Ergebnisdarstellungen zeigen in den nach T 1/2 ^{51}Cr geordneten Gruppen jeweils Normbereich (schraffiert), Mittelwert (Säule) und Standardabweichung (senkrechte Striche oberhalb und unterhalb des Mittelwerts). Die Zahlenangabe am oberen Säulenende ist der Mittelwert. Die Zahlenkombination unter jeder Säule gibt an, wie oft pathologische Werte (linke Zahl) unter den jeweils in der Gruppe insgesamt untersuchten Patienten (rechte Zahl) gefunden wurden. Pathologisch heisst krankhaft verändert im Sinne einer Hämolyse.

Abbildung 1: Hämoglobinkonzentration

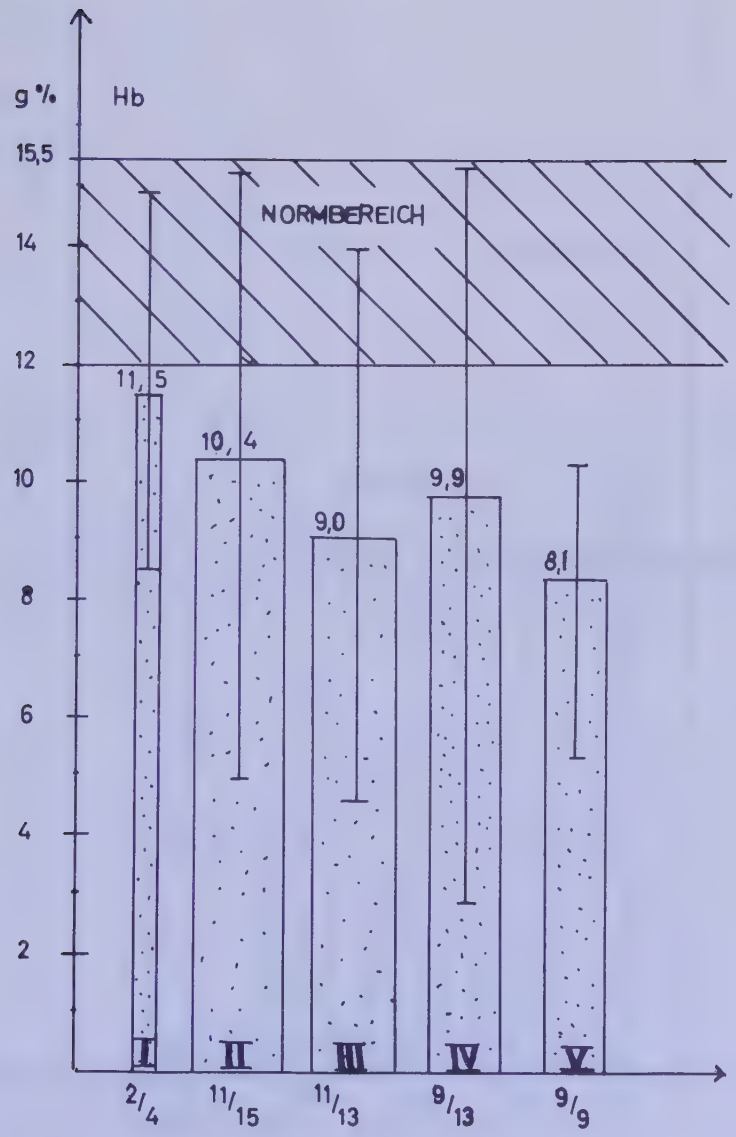


Abbildung 2: Erythrozytenzahl/mm³

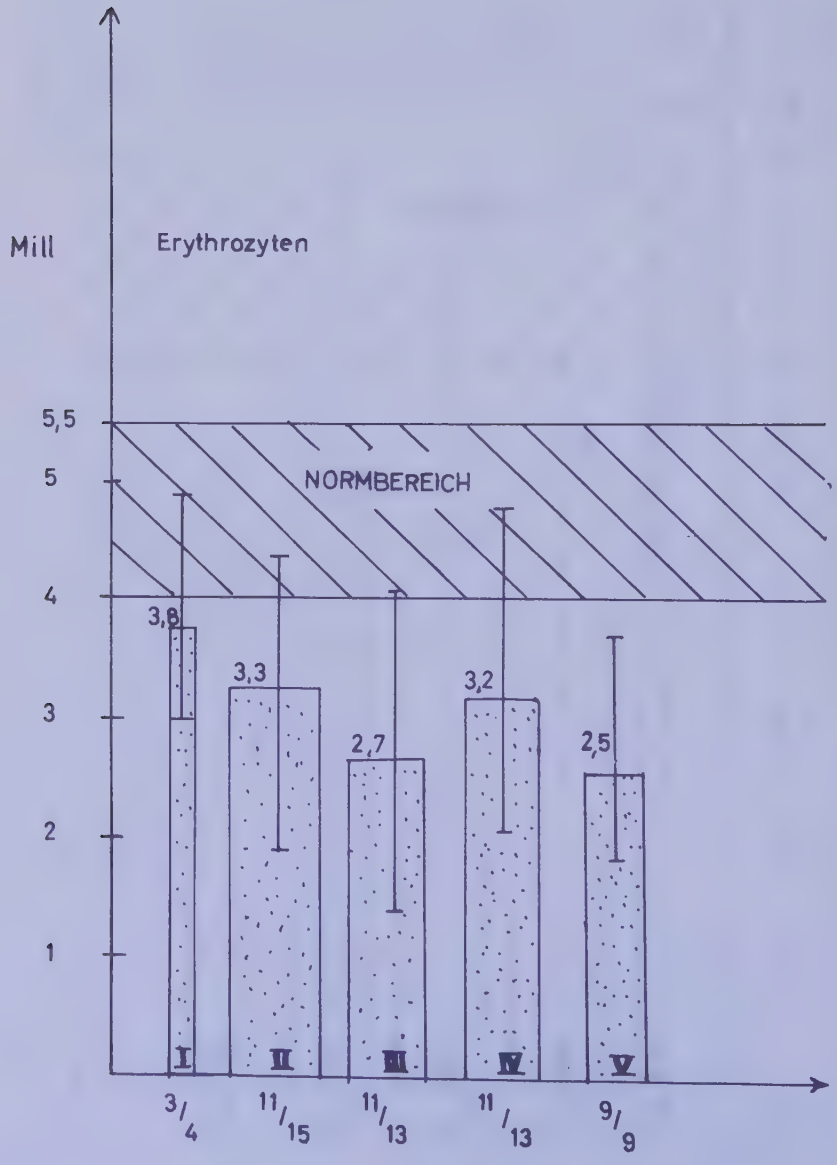


Abbildung 3: Erythrozytenvolumen

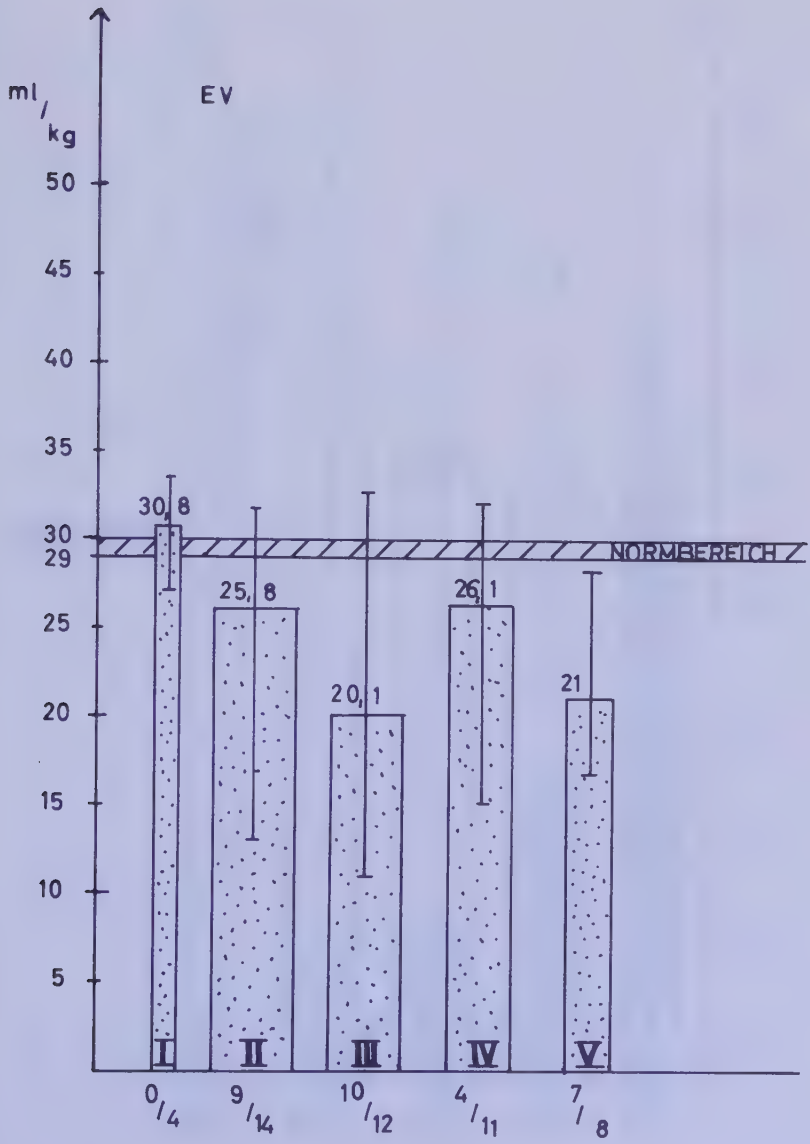


Abbildung 4: Plasmavolumen

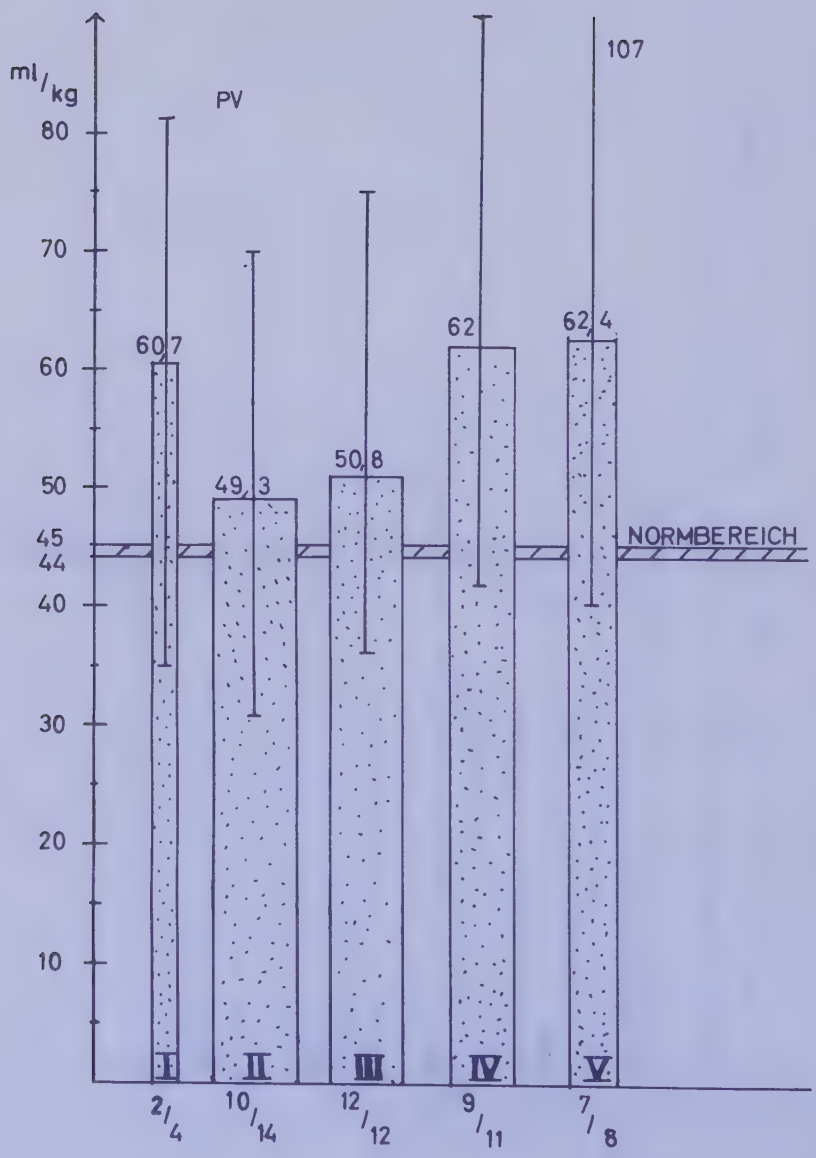


Abbildung 5: LDH-Isoenzymmuster

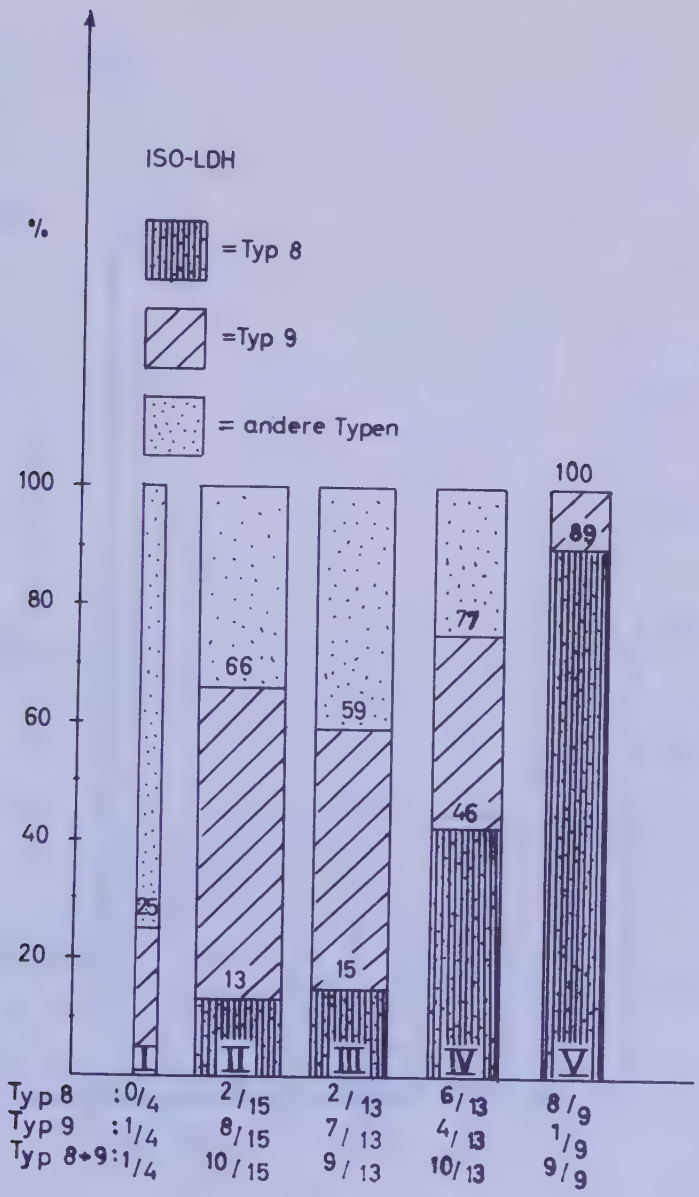


Abbildung 6: Gesamt-LDH

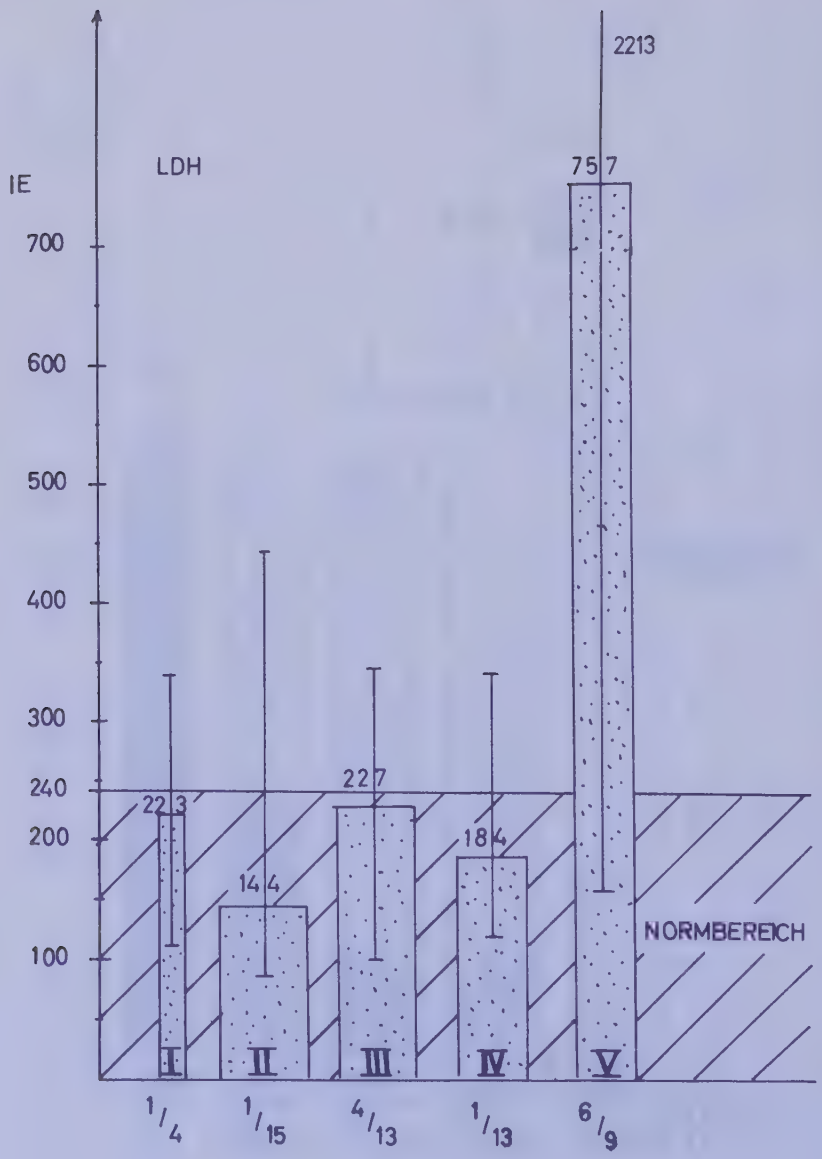


Abbildung 7: Haptoglobin

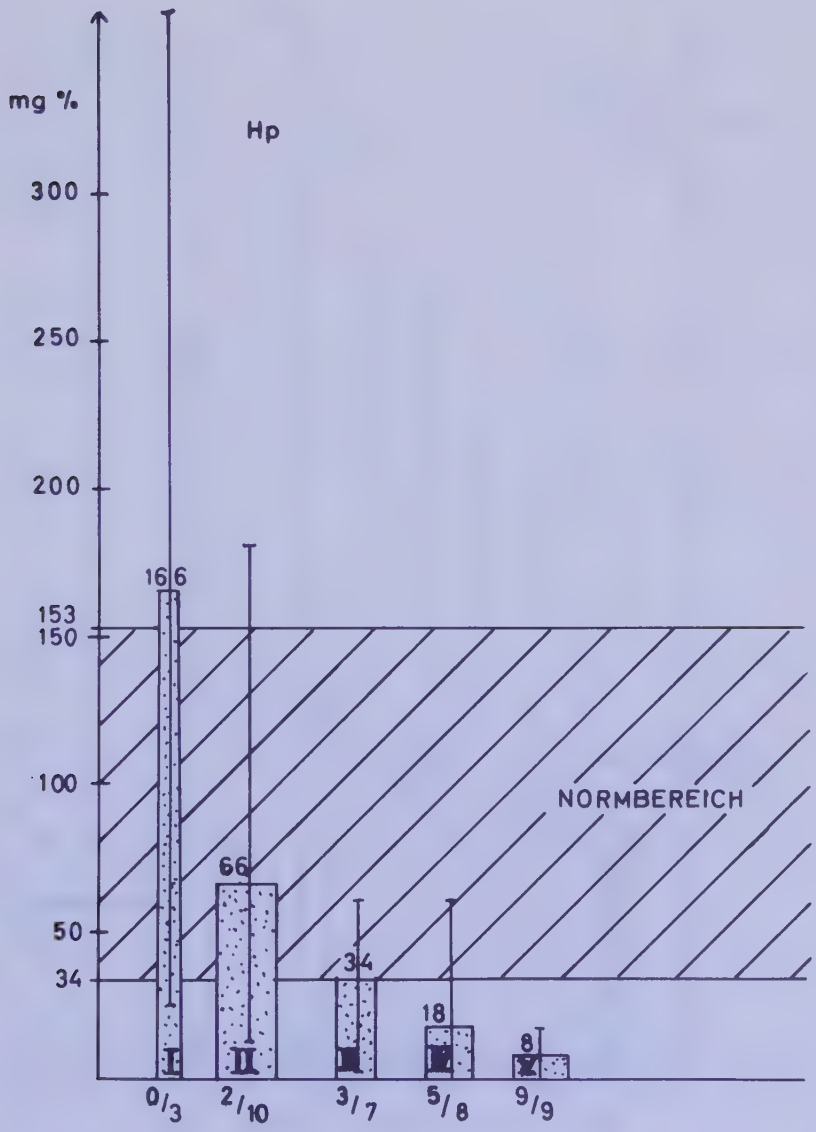


Abbildung 8: Gesamtbilirubin

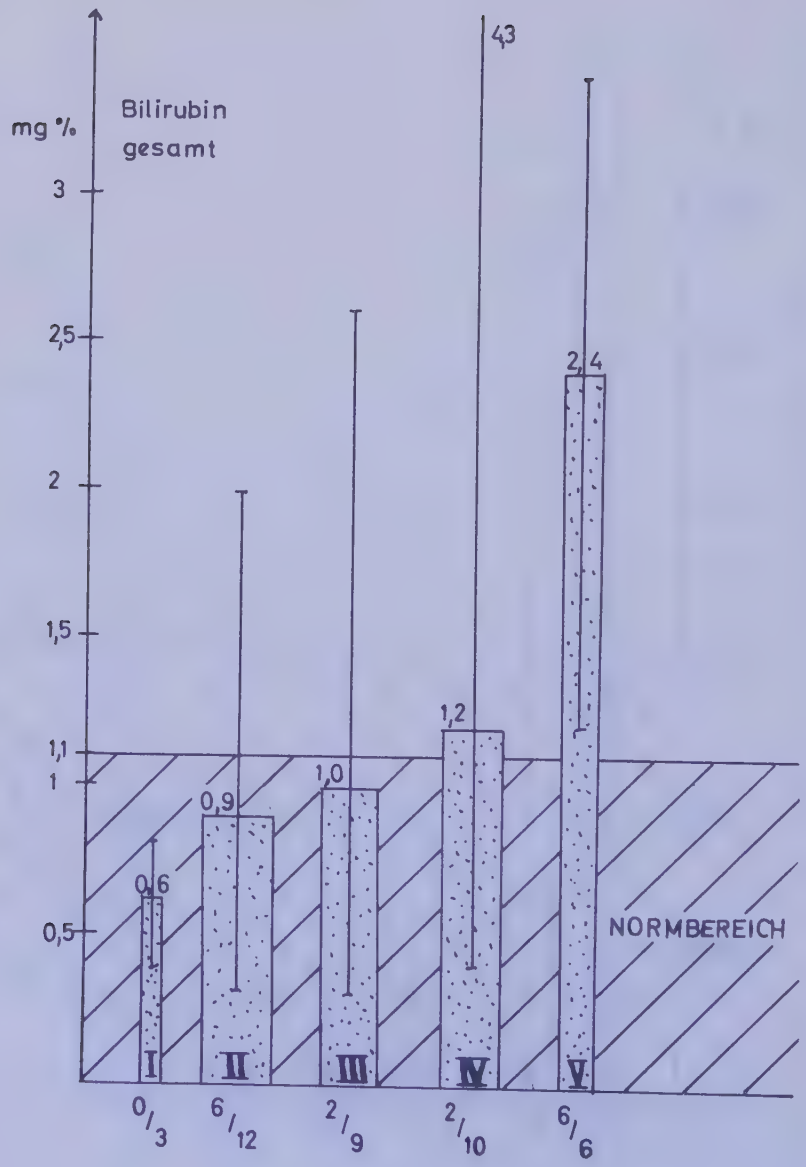


Abbildung 9: Eisenspiegel

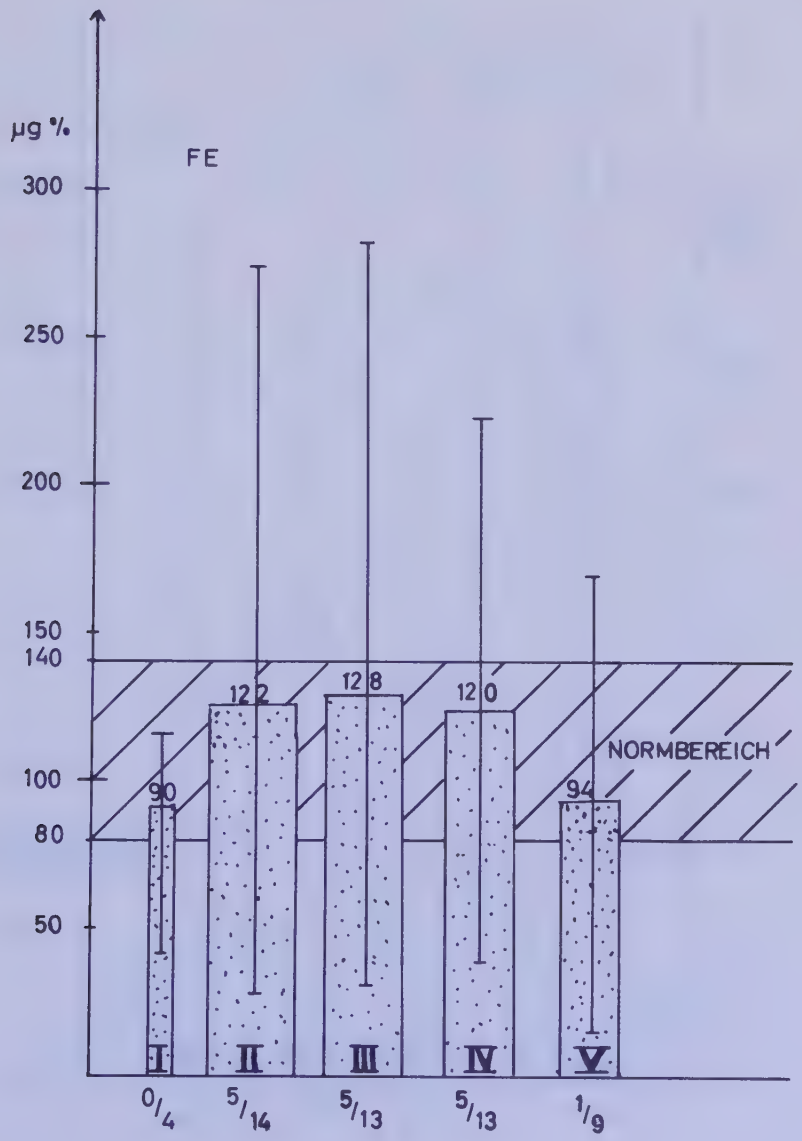


Abbildung 1o: Plasmaeisen

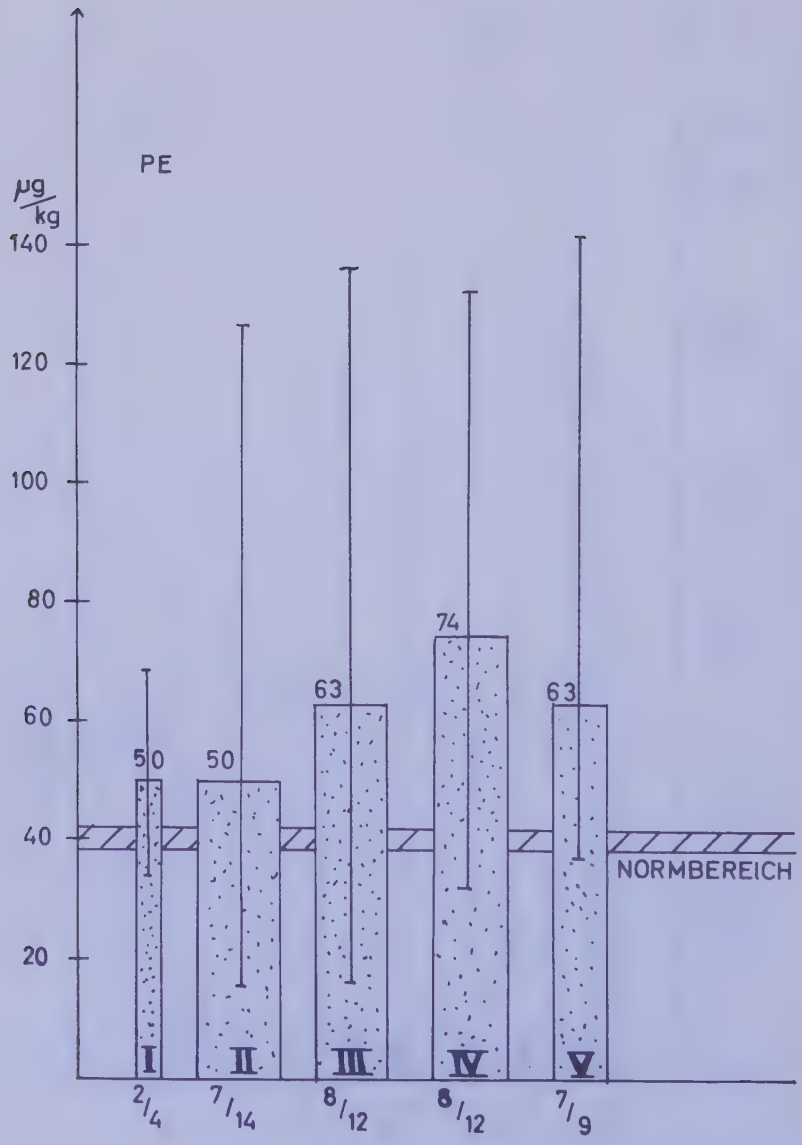


Abbildung 11: Retikulozyten

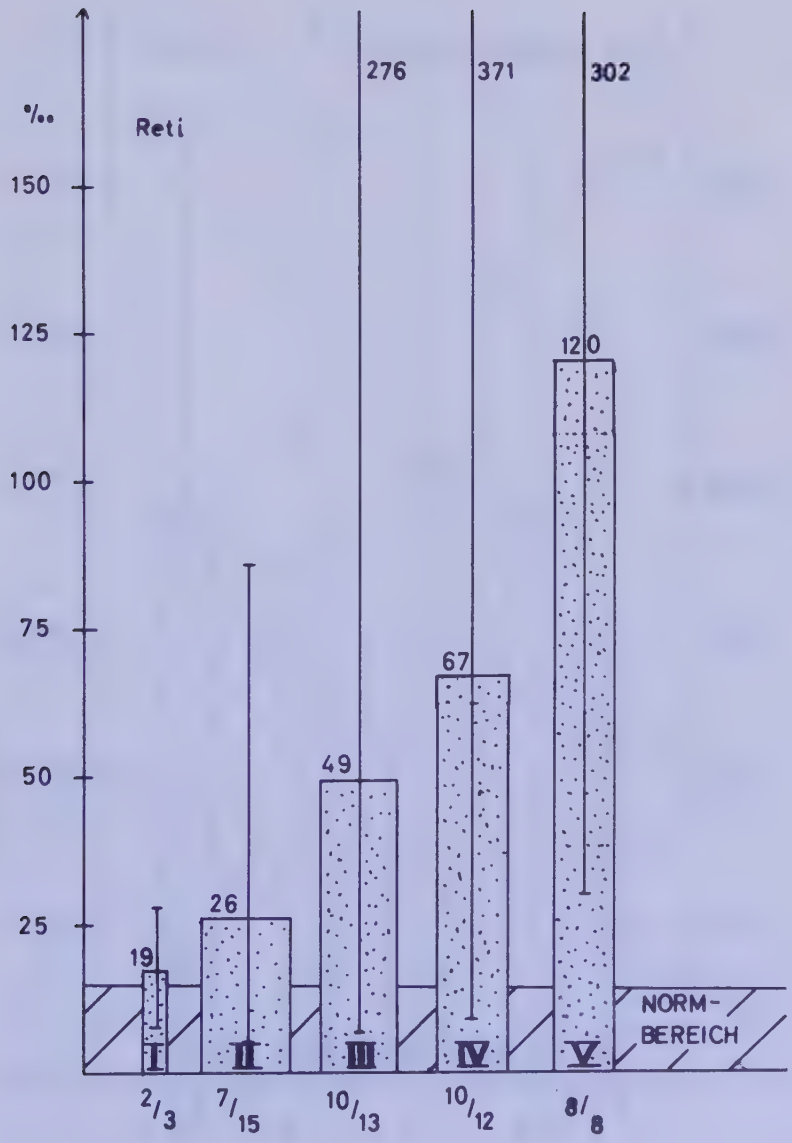


Abbildung 12: Zellzahl

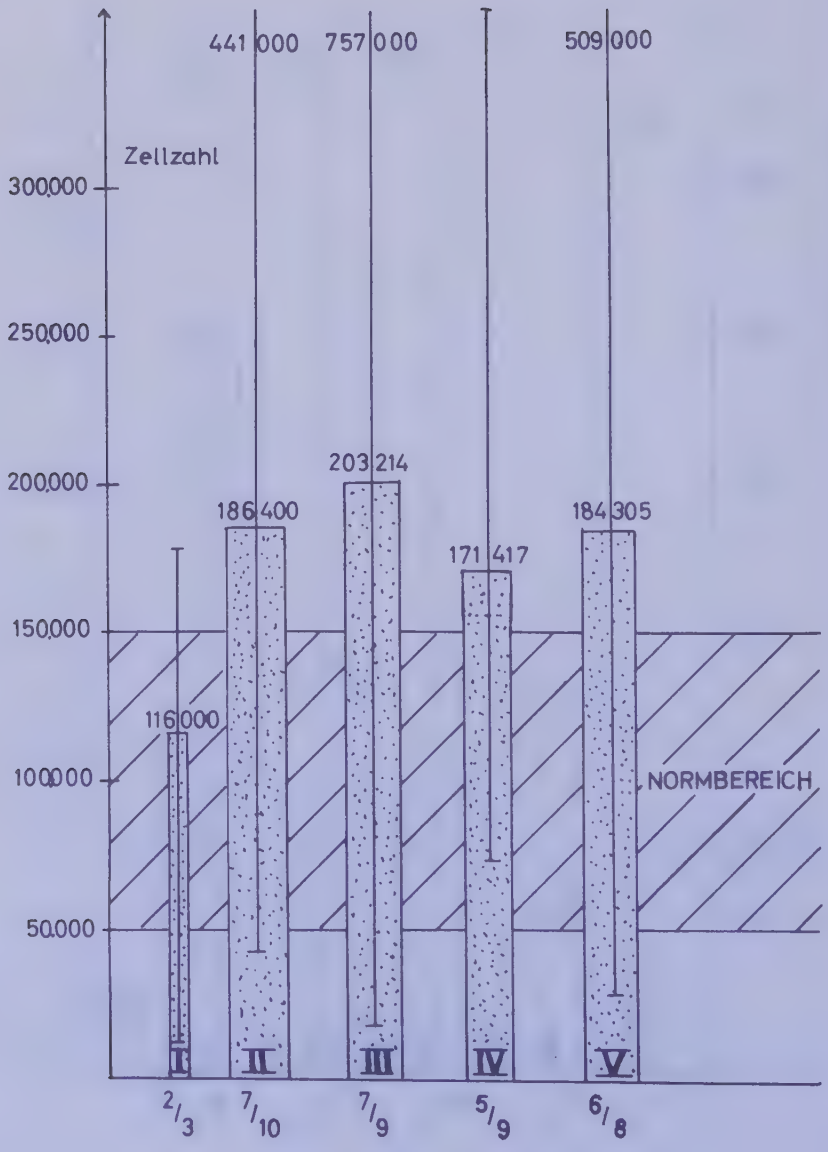


Abbildung 13: Verhältnis der roten zu den weissen Vorstufen

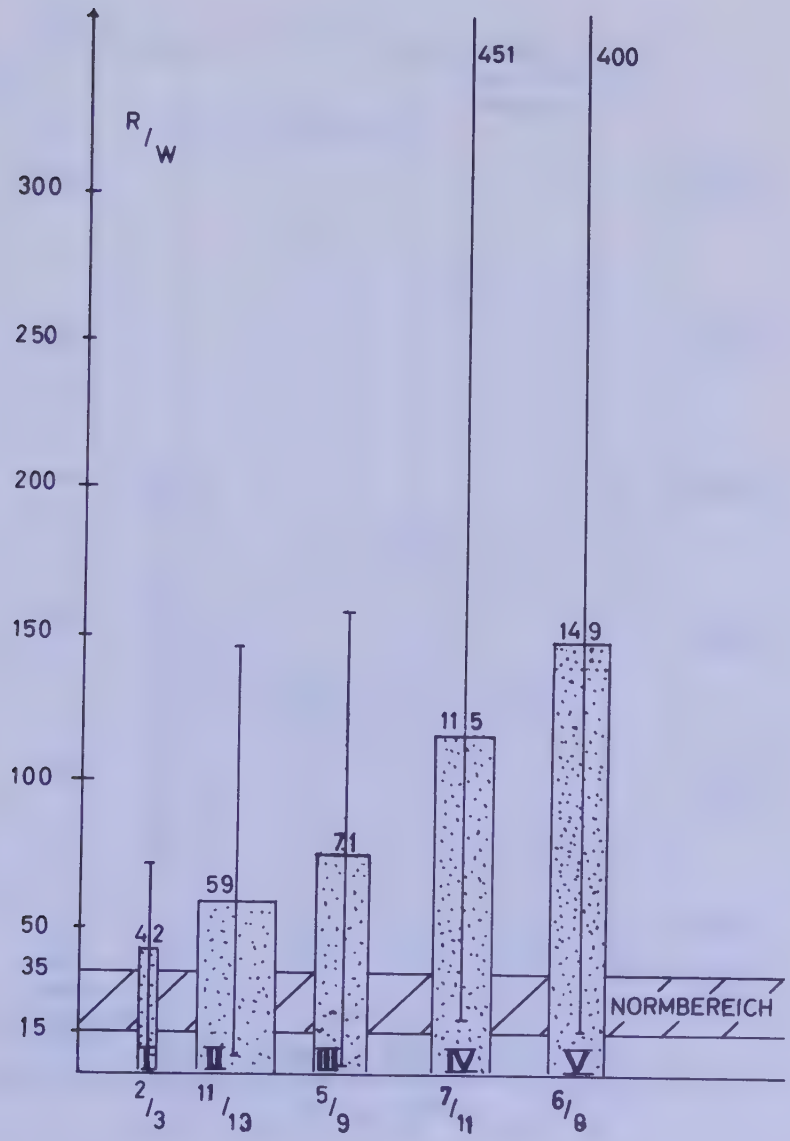


Abbildung 14: Gesamtzahl der roten Vorstufen

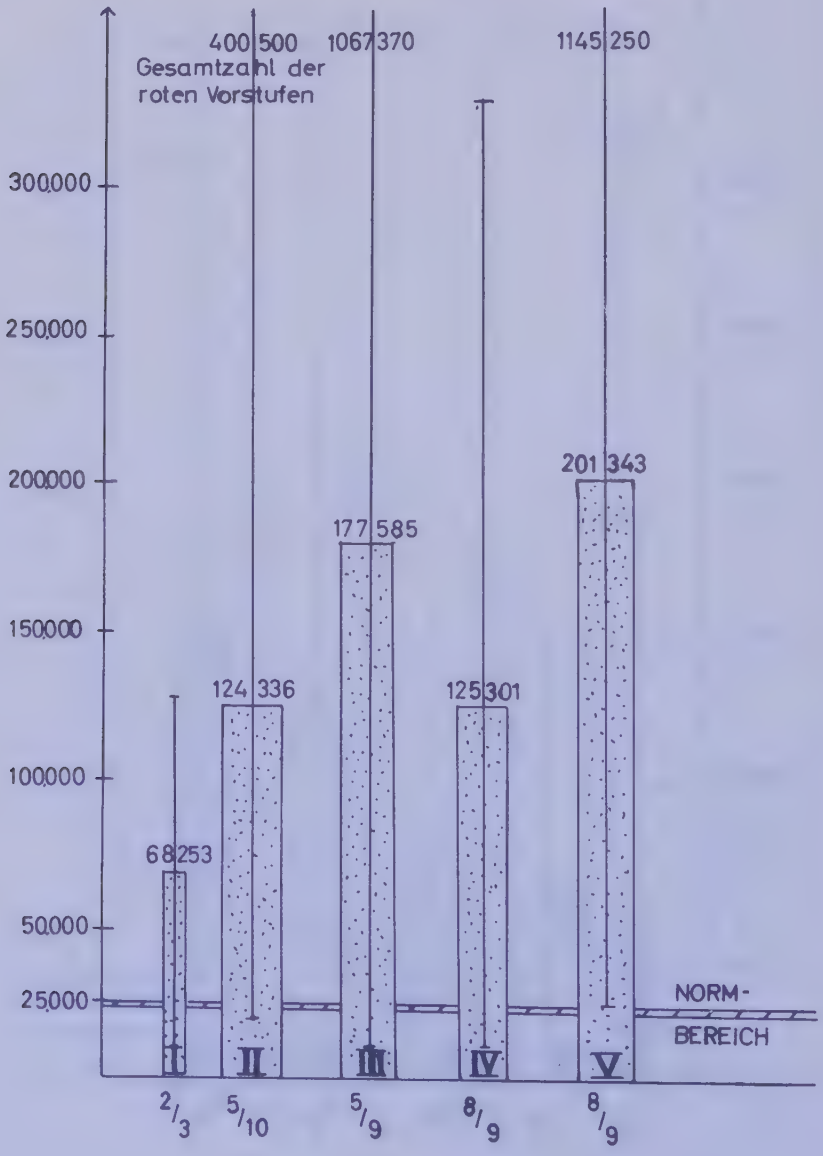


Abbildung 15: Plasmaeisenumsatz

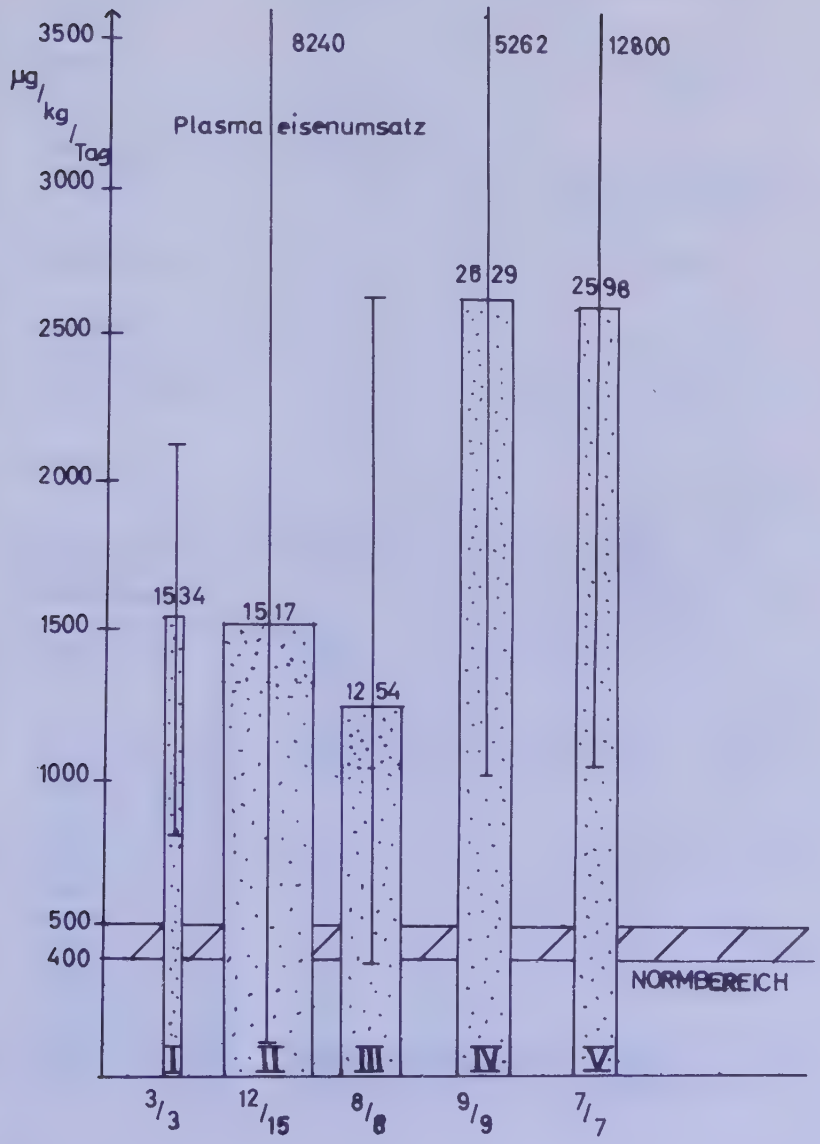
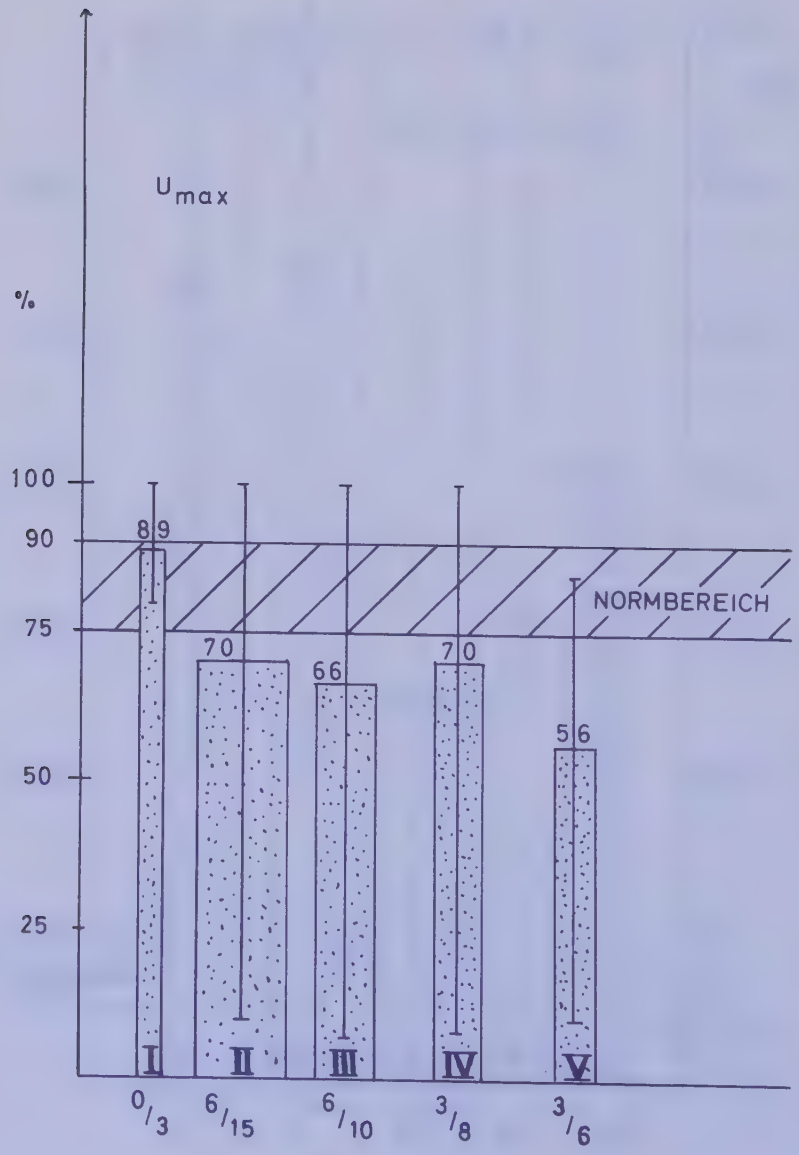


Abbildung 16: Eisenutilisation



1o. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALY, F.W.
BRAUN, H.J.:
Bestimmung des Serumhaptoglobins mit der Immunodiffusions-Methode.
Klin.Wschr.: 46, 385 (1968).

2. ASHBY, W.:
The span of life of the red blood cell. A resume.
Blood: 3, 486 (1948).

3. BÄR, U.
OHLENDORF. S.:
Studien zur Enzymelimination.
1. Halbwertszeiten einiger Zellenzyme beim Menschen.
Klin.Wschr.: 48, 776 (197o).

4. BARTOS, H.R.:
Differential diagnosis of hemolysis.
Postgrad.Med.: 47, 45 (197o).

5. BEGEMANN, H.:
(Hrsg.)
Klinische Hämatologie 2.Aufl.
Thieme Verlag, Stuttgart 1975.

6. BENÖHR, H.Chr.:
Korpuskuläre hämolytische Anämien: Pathogenese und Klinik.
Therapiewoche: 24, 3767 (1974).

7. BESSIS, M.:
Cellular mechanismus for the destruction of erythrocytes.
Series haemat.: 2, 59 (1965).

8. BOCK, H.E.:
Diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion. Almanach für Blutkrankheiten. P.53
J.F.Lehmanns Verlag, München 1962.

9. BOCK, H.E.:
Die Blutarmut der Nierenkranken.
Med.Welt: 1963, P.1.

1o. BOCK, H.E.
ALY, F.W.
CASTRILLON-OBERNDORFER, W.L.
EGGSTEIN, M.
FRÖHLICH, Chr.
HARTJE, J.
LÖHR, G.W.
MÜLLER, D.
SEYNSCHE, K.
VOSS, D.
WALLER, H.D.
WILMANNS, W.:
Verlaufsstudien an megaloblastären Anämien unter Vitamin-B12-Behandlung.
Klin.Wschr.: 45, 169 (1967).

11. BOTHWELL, T.H.
FINCH, C.A.:
Iron metabolism.
Little, Brown and Comp., Boston 1962

12. BÖTTNER, H. / SCHLEGEL, B.: Die Lebensdauer der Erythrozyten. In: Handbuch der gesamten Hämatologie (Hrsg.: Heilmeyer, L. u. Hittmaier, A.) Bd. II (2/2), P.315 Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1957.

13. BRAUN, H.J.: Eigenschaften und Funktion menschlicher Serumproteine bei intravasaler Hämolyse. Dtsch.med.Wschr.: 96, 595 (1971).

14. BRAUN, H.J.: Eigenschaften, Funktion und Serumkonzentration des menschlichen Hämopexius. Klin.Wschr.: 49, 445 (1971).

15. BÜCHMANN, P.: Eisenstoffwechsel bei hämolytischer Anämie. In: Keiderling, W. (Hrsg.): Eisenstoffwechsel. Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

16. CAHN, R.D. / KAPLAN, N.O. / LEVINE, L. / ZWILLING, E.: Nature and development of lactic dehydrogenases. Science: 136, 962 (1962).

17. CROSBY, W.H.: The metabolism of hemoglobin and bile pigments in hemolytic disease. Am.I.Med.: 18, 112 (1955).

18. CROSBY, W.H.: The role of the spleen in destruction of erythrocytes. Haemat.latina: 1o, 25 (1967).

19. CROSBY, W.H. / AKEROYD, J.H.: The limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. Am.I.Med.: 13, 273 (1952).

2o. DACIE, I.V.: The Haemolytic Anaemias. Post I: The congenital anaemias. Second Edition. I. and A. Churchill, Ltd., London 196o.

21. DEUTSCH, E. / GERLACH, E. / MOSER, K. (Hrsg.): Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten. (P.339-47o) I. Int.Symposium, Wien 1968 Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

22. FINCH, C.A.: Some quantitative aspects of erythropoiesis. Am.New York Acad.Sc.: 77, 41o (1959).

23. FISCHER, I. Hypersplenismus. Internist: 12, 176 (1971).

24. FRÖHLICH, Ch.: Elektrophoretische Isoenzymauftrennungen der Laktatdehydrogenase in Agargel. Z.Klin.Chem.: 3, 137 (1965).

25. FRÖHLICH, Ch.: Zur Ätiologie und pathognomonischen Bedeutung eines Isoenzymverteilungsmusters der Laktatdehydrogenase im Blutserum bei neoplastischen Erkrankungen und Hämoblastosen. Teil I bis III. Ärztl.Forsch.: 25, 277, 316 u.396 (1971).

26. FRÖHLICH, Ch.: Persönliche Mitteilung.

27. GANZONI, A.M.: Die Bedeutung der Retikulozytenzahl für die Beurteilung einer Anämie. Dtsch.med.Wschr.: 95, 2291 (197o).

28. GARBY, L., NOYH, W.D.: Studies on hemoglobin metabolism. I.clin.Invest.: 38, 1479 (1959).

29. GEHRMANN, G.: Lebensdauer und Abbauort der Erythrozyten bei hämolytischen Anämien. Dr.Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1964.

3o. GEHRMANN, G.: Hämolyse und hämolytische Anämien. Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

31. GELINSKY, P.: Anwendung von Radiochrom (Blutvolumen und Erythrozytenlebensdauer) und Radioeisen (Eisenstoffwechsel und Erythropoese) in der Hämatologie. Inaugural Diss., Tübingen 1967.

32. GELINSKY, P., MÜLLER, D.: Die Anämie bei Osteomyelosklerose. Vergleich zwischen hämatologischen und erythrokinetischen Untersuchungen. Klin.Wschr.: 5o, 21 (1972).

33. GELINSKY, P.: Unveröffentlichte Daten 1968/69.

34. GEYER, L., NELIUS, D., SCHULZ, J.: Differentialdiagnostischer Wert der Laktat-Dehydrogenasebestimmung bei hämatologischen Erkrankungen. Dtsch.Ges.Wesen: 27, 63o (1972).

35. GIBLETT, E.R.: The haptoglobin system. Ser.Haematol.: 1, 3 (1968).

36. GIBLETT, E.R., COLEMAN, D.H., PIRZIO-BIROLI, G., DONOHNE, D.M., MOTULSKI, A.G., FINCH, C.A.: *Erythrokinetics: Quantitative measurement of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia.* Blood: 11, 291 (1956).

37. GRAY, S.J., STERLING, K.: *The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.* I.Clin.Invest.: 29, 1604 (1950).

38. HAMMERMEISTER, K.E. MERENDINO, K.A.: *Confusion due to similar LDH isoenzyme patterns in myocardial infarction and prosthetic valve hemolytic anemia.* Am.Thorac.Surg.: 11, 431 (1971).

39. HAURANI, I.I., TOCANTINS, L.M.: *Ineffective erythropoiesis.* Am.I.Med.: 31, 519 (1961).

40. HEILMEYER, L.: *Die Störungen der Bluthämsynthese mit besonderer Berücksichtigung der sideroachrestischen Anämien und erythropoetischen Porphyrien.* Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

41. HERMPEL, H.: *Hämatologie.* In: Emrich, D. (Hrsg.) Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart 1971.

42. HUFF, R.L., HENNESSY, T.G., AUSTIN, R.E., GARCIA, J.F., ROBERTS, B.M., LAWRENCE, J.H.: *Plasma and red cell irion turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders.* I.Clin.Invest: 29, 1041 (1950).

43. HUGHES JONES, N.C. SZUR, L.: *Determination of the sites of red cell destruction using 51 Cr-labelled red cells.* Brit.I.Haemat.: 3, 320 (1957).

44. JANDL, J.H., GREENBERG, M.S., YONEMOTO, R.H., CASTLE, W.B.: *Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias.* I.Clin.Invest.: 35, 842 (1956).

45. JANDL, J.H., ASTER, R.A.: *Increased splenic pooling and the pathogenesis of hypersplenism.* Am.I.med.Sc.: 253, 383 (1967).

46. KLEEBERG, U.R.: *Pathophysiologie und Diagnostik hämolytischer Anämien.* Dtsch.med.Wschr.: 100, 1400 (1975).

47. KLUTHE, R., HEIMPEL, H., SCHUBOTH, H.: Die Bedeutung der quantitativen Haptoglobinbestimmung in der Diagnostik hämolytischer Erkrankungen. Dtsch.med.Wschr.: 89, 785 (1964).

48. KORST, D.R., SCHILLING, R.F., CLATANOFF, D.V.: External scintillation counting over the liver and spleen after the transfusion of radioactive erythrocytes. Clin.Res.Proc.: 3, 195 (1955).

49. KREBS, M., GELINSKY, P., RITTER, B.: Erythrokinetik bei Anämie, Polyglobulie, neoplastischen und entzündlichen Erkrankungen, Lebererkrankungen und Urämie. Ärztl.Forsch.: 23, 312 (197o).

5o. KUBOWITZ, F., OTT, P.: Laktatdehydrogenase. In: Bergmeyer, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1962.

51. KUNI, H., GRAUL, E.H., HUNDESHAGEN, H., SCHAUMLÖFFEL, E.: Eine Methode zur Schnellmarkierung der Erythrozyten mit 51 Cr. Atompraxis: 9, 377 (1963).

52. LENNERT, K., STUTTE, H.J.: Die Bedeutung der Milz für die Pathogenese hämolytischer Erkrankungen. In: Deutsch-Gerlach-Moser (Hrsg.): Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

53. LÖHR, G.W.: Glukosestoffwechsel der roten Blutzellen. Series haemat.: 1o, 1 (1965).

54. LÖHR, G.W., WALLER, H.D., KARGES, O., SCHLEGEL, B., MÜLLER, A.A.: Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrozyten. Klin.Wschr.: 36, 1oo8 (1958).

55. LÖHR, G.W., ARNOLD, H., BLUME, K.G., SLANINA, J.: Indikationen zur Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen. Dtsch.med.Wschr.: 1oo, 1186 (1975).

56. MARKERT, C.L.: Lactate dehydrogenase isoenzymes: dissociation and recombination of units. Science: 14o, 1329 (1963).

57. McNAIR, R.D.: Topics in enzymology: lactic acid dehydrogenase. Prog.Clin.Path.(New York): p.1o1 (197o).

58. MEURET, G.: Erythropoese und Eisenstoffwechsel. Hippokrates: 43, 197 (1972).

59. MIESCHER, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Rolle des retikuloendothelialen Systems für die Erythroklasie. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, p.43. Urban und Schwarzenberg, München 1956.

6o. MOLLISON, P.: The reticulo-endothelial system and red cell destruction. Proc.roy.Soc.med.: 55, 915 (1962).

61. MOLLISON, P., VEALL, N.: The use of the isotope 51 Cr as a label for red cells. Brit.I.Haemat.: 1, 62 (1955).

62. MONTZ, R.: Nuklearmedizinische Diagnostik des erythrozytären Systems. Radiologe: 14, 72 (1974).

63. MOTULSKY, A.G., CASSERD, F., GIBLETT, E.R., BROUN jr., G.O., FINCH, C.A.: Anemia and the spleen. New.Engl.I.Med.: 259, 1164, 1215 (1958).

64. MYHRE, E., RASMUSSEN, K.: Serum-lactic-dehydrogenase activity and intravascular haemolysis. Lancet: 197o/I, 355.

65. MYHRE, E., RASMUSSEN, K., ANDERSEN, A.: Serum lactic dehydrogenase activity in patients with prosthetic heart valves: A parameter of intravascular hemolysis. Am.Heart I.: 8o, 463 (197o).

66. NOWICKI, L., MARTIN, H.: Hämolytische Erkrankungen: Allgemeine Zeichen erhöhter Hämolyse. Dtsch.Ärzteblatt: 71, 2631 (1974).

67. NYMAN, M.: Serum haptoglobin. Scan.I.clin.Lab.Invest: 11, Suppl. 39, 1 (1959).

68. OWEN, J.A., DeGRUCHY, G.C., SMITH, H.: Serum haptoglobin in haemolytic studies. I.clin.Path.: 13, 478 (196o).

69. PASSEY, R.B.: Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns. Meaning and value. Postgrad.Med.: 53, 172 (1973).

7o. POLLYCOVE, M.: Ferrokinetics: Techniques. In: Keiderling, W. (Hrsg.) Eisenstoffwechsel. Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

71. POLLYCOVE, M., MORTIMER, R.: The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. I.Clin.Invest.: 4o, 753 (1961).

72. POLONOVSKI, M., JAYLE, M.-F.: Existence dans le plasma sanguin d'une substance activant l'action peroxydasique de l'hémoglobine. C.R.Coc.Biol.(Paris): 129, 457 (1938).

73. PIRBILLA, W.: Erythrokinetik. (Untersuchungen über die Destruktion und Produktion der Erythrozyten mit 51 Cr und 59 Fe). Westdeutscher Verlag, Köln u.Opladen 1964.

74. RAPOPORT, S., JACOBASCH, G.: Über die Regulation des Energiestoffwechsels des Erythrozyten. In: Deutsch, E., Gerlach, E. und Moser, K. (Hrsg.): Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

75. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Thieme Verlag, Stuttgart 196o.

76. RÜCKLE, H., WALLER, H.D.: Diagnostik der Osteomyelofibrosklerose. Dtsch.med.Wschr.: 1o3, 142 u.234 (1978).

77. SCHLEGEL, B.: Innere Erkrankungen mit latenter Blutumsatzsteigerung. In: Schubothe, H. (Hrsg.): Hämolyse und hämolytische Erkrankungen. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

78. SCHNEIDER, W.: Such- und Schnelltest in der Hämatologie. Internist: 17, 425 (1976).

79. STEIN, I.D.: Serum lactate dehydrogenase isoenzymes: Stability, clearance, and diagnostic application in hemolytic anemia. I.Lab.Clin.Med.: 76, 76 (197o).

80. STUTTE, H.J.: *Hypersplenismus und Milzstruktur. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.*

81. TEITEL, P.: *Disk-sphere transformation and plasticity alteration of red blood cells. Nature (Lond.): 206, 409 (1965).*

82. WALLER, H.D.: *Stoffwechselstörungen in Erythrozyten. P.135. In: Deutsch, E., Gerlach, E. u. Moser, K. (Hrsg.): Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.*

83. WALLER, H.D.: *Notfalldiagnostik und -therapie aus der Sicht der Hämatologie und Toxikologie. Med.Welt: 24, 1545 (1973).*

84. WALLER, H.D., SCHLEGEL, B., MÜLLER, A.A., LÖHR, G.W.: *Der Hämoglobingehalt in alternden Erythrozyten. Klin.Wschr.: 37, 898 (1959).*

85. WALLER, H.D., LÖHR, G.W.: *Erythropoese. In: Bock, H.E. (Hrsg.): Pathophysiologie Band I. Thieme Verlag, Stuttgart 1972.*

86. WEBER, R.: *Bestimmung des Milzerythrozytenpools mit 51 Cr-markierten Erythrozyten bei Splenomegalie. Inaugural-Diss., Tübingen 1977.*

87. WEINREICH, J., GRUSNICK, D., MESSER, D., OSTROWSKI, R., WIEGHARDT, R., BIRK, K.D., KOEHLER, E., SCHLIEMANN, F.: *Der Einfluss der Milzpassage auf Erythrozyten. Acta Hepato-Splenol.: 17, 297 (1969).*

88. WIELAND, T., PFLEIDERER, G.: *Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese. Biochem.: 329, 112 (1957).*

89. WIEME, R.J.: *An improved technique of agar electrophoresis on mecroscope slides.* *Clin.Chim.Acta: 4, 317 (1959).*

9o. WILMANNS, W.: *Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH).* *In: Hornbostel, Kaufmann, Siegenthaler (Hrsg.):* *Innere Medizin in Praxis und Klinik.* *Band III.* *Thieme Verlag, Stuttgart 1973.*

91. WINTROBE, M.M.: *Clincal Hematology* *Sixth Edition* *Lea + Febiger, Philadelphia 1967.*

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Frommhold, Direktor des Med.Strahleninstituts der Universität Tübingen für die freundliche Überlassung des Themas und die Förderung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.Chr.Fröhlich, leitender Arzt der Inneren Abteilung am Kreiskrankenhaus Erding, der bereitwilligst seine Untersuchungsergebnisse zur Verfügung stellte und mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Dr.P.Gelinsky, Chefarzt der Radiologischen Abteilung am Kreiskrankenhaus Reutlingen, unter dessen Leitung die Arbeit entstand, möchte ich für technische Hilfe und Beratung danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank der Firma Byk-Gulden in Konstanz, für die uneigennützige und grosszügige Bereitstellung wissenschaftlicher Literatur.

Lebenslauf

Am 16.11.195o wurde ich, Susanne Therese Strauß, als zweites Kind von Dr.Herbert Strauß, Zahnarzt, und Ehefrau Maria, geb.Bäumer, in Pöttmes geboren.

Von 1957-61 besuchte ich die Grundschule in Pöttmes, von 1961-63 das Neusprachliche Gymnasium d.Englischen Fräulein, Augsburg und von 1964-7o das St.Thomasgymnasium in Wettenhausen, wo ich am 2o.6.197o mein Abitur ablegte.

Mein Studium der Zahnheilkunde in Tübingen begann im Okt.197o. Mein Vorphysikum legte ich im Oktober 1971, das Physikum im März 1973 ab. Das zahnmedizinische Staatsexamen bestand ich am 18.6.76 in Tübingen.